

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

**ANÁLISIS DE COSTES DEL TRASPLANTE
HEMATOPOYÉTICO ALOGÉNICO CON TÉCNICAS DE
REDUCCIÓN LEUCOCITARIA EN PEDIATRÍA**

Tesis doctoral presentada por:

M^a Teresa Pozas del Río

Director de la Tesis:

Prof: Dr. Luis Madero López

Madrid 2007

A mis padres.

A Carlos.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Luis Madero, director de esta Tesis, ya que sin su apoyo y confianza este proyecto no sería una realidad.

Al Dr. Miguel Ángel Díaz, a la Dra. Marta González Vicent, a la Dra. Consuelo Pedrón y al Dr. Julián Sevilla, cuya entrega y profesionalidad admiro, por sus consejos, ánimos y correcciones.

A la Dra. Rosario Madero del Hospital La Paz y al equipo de expertos en Estadística y Economía de la Salud de la Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Agencia Laín Entralgo por la orientación en el análisis estadístico de los datos.

A mis compañeros del Servicio de Farmacia del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús con los que comparto cada día proyectos, ilusiones y mucho trabajo, por su amistad, colaboración y confianza incondicional.

A todos los que han contribuido de algún modo, científico o no, en la realización de esta tesis.

A todos, gracias.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	2
1.1 PERSPECTIVA HISTÓRICA	2
1.2 ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED (EICH)	4
1.2.1. Formas clínicas de la EICH	4
1.2.2. Fases de la EICH	4
1.2.3. Profilaxis farmacológica de la EICH aguda	5
1.2.4. Tratamiento farmacológico de la EICH aguda	5
1.2.5. Tratamiento farmacológico de la EICH crónica	6
1.2.6. Profilaxis no farmacológica de la EICH	6
1.3 EFECTO DEL INJERTO CONTRA LA LEUCEMIA (EICL)	10
1.4 REGÍMENES DE ACONDICIONAMIENTO	12
1.4.1. Acondicionamientos basados en fludarabina	12
1.4.2. Acondicionamientos de intensidad reducida (AIR)	13
1.5 EXPERIENCIA EN EL TPH CON TÉCNICAS DE DISMINUCIÓN DE LINFOCITOS T, AIR E INMUNOTERAPIA ADOPTIVA CON INFUSIÓN DE LINFOCITOS DEL DONANTE EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA	14
1.6 EVALUACIÓN ECONÓMICA DE LOS PROGRAMAS SANITARIOS	15
1.7 ANÁLISIS DE COSTES	17
1.8 TIPOS DE EVALUACIÓN ECONÓMICA	20
1.8.1 Análisis coste -efectividad	20
1.8.2 Análisis coste-utilidad	20
1.8.3 Análisis coste-beneficio	21
1.8.4 Análisis de minimización de costes	21
1.9 CONTABILIDAD ANALÍTICA	22
1.10 GASTO FARMACÉUTICO. SISTEMA DE DISTRIBUCIÓN DE MEDICAMENTOS EN DOSIS UNITARIAS	24
1.11 METODOLOGÍA DE LOS ESTUDIOS DE ECONOMÍA DE LA SALUD	26
1.11.1 Definición de la pregunta de investigación.	26
1.11.2 Tamaño de la muestra	26
1.11.3 Enfermedad	26

1.11.4.	Selección del tratamiento	26
1.11.5.	Tipo de análisis	27
1.11.6.	Identificación de la perspectiva del análisis	27
1.11.7.	Tipos de costes.....	27
1.11.8.	Métodos de recolección de datos	28
1.11.9.	Generalización	28
1.11.10.	Estimación de los costes y beneficios	29
1.11.11.	Modelo de análisis estadístico.....	29
1.11.12.	Consideración del factor tiempo en los costes y beneficios.....	29
1.11.13.	Consideración de la incertidumbre en los costes y beneficios	30
1.11.14.	Presentación apropiada de los resultados	31
1.12.	APLICACIONES DE LOS ESTUDIOS DE ECONOMÍA DE LA SALUD	31
1.12.1.	Apoyo a la decisión clínica	31
1.12.2.	Apoyo a la distribución de recursos.....	31
1.12.3.	Apoyo a la elaboración de protocolos y guías de práctica clínica ...	32
1.13.	ANÁLISIS ECONÓMICO DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS	33
2.	JUSTIFICACIÓN.....	35
3.	OBJETIVOS	38
4.	MATERIAL Y MÉTODOS	40
4.1.	CONDICIONES DEL ESTUDIO	40
4.2.	PACIENTES Y ENFERMEDAD	40
4.3.	VARIABLES ANALIZADAS	41
4.4.	DEFINICIÓN DE PARÁMETROS Y VARIABLES	44
4.5.	RECOGIDA DE DATOS.....	45
4.6.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	47
4.7.	PROCEDIMIENTO CLÍNICO DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS	47
4.7.1.	Fuente de progenitores. Aféresis.....	47
4.7.2.	Manipulación de la aféresis	48
4.7.3.	Evaluación clínica pre-trasplate.....	49
4.7.4.	Acondicionamiento	49
4.7.5.	Infusión.....	51

4.7.6.	Infusión retardada de linfocitos	51
4.7.7.	Terapia de soporte	52
4.7.8.	Tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped	52
4.7.9.	Reconstitución inmunológica postrasplante en sangre periférica....	53
4.7.10.	Quimerismo hematopoyético postrasplante	53
5.	RESULTADOS	55
5.1.	DESCRIPTIVO GLOBAL DE LA POBLACIÓN	55
5.1.1.	Características epidemiológicas de los pacientes	55
5.1.2.	Características de la enfermedad	55
5.1.3.	Situación clínica de los pacientes previa al trasplante	56
5.2.	DONANTES	58
5.2.1.	Características de los donantes	58
5.2.2.	Paridad HLA donante – receptor.	58
5.2.3.	Diferencias en el sexo	58
5.3.	ANÁLISIS DEL PROCEDIMIENTO	60
5.3.1.	Movilización	60
5.3.2.	Manipulación	60
5.3.3.	Acondicionamiento	60
5.3.4.	Características del procedimiento.....	62
5.4.	TRATAMIENTO DE SOPORTE	63
5.4.1.	Factores de crecimiento post infusión.....	63
5.4.2.	Transfusión de hemoderivados	63
5.4.3.	Antibioterapia	65
5.4.4.	Tratamiento antifúngico	66
5.4.5.	Tratamiento antiviral	67
5.4.6.	Tratamiento inmunosupresor.....	67
5.4.7.	Tratamiento con factor VII activado	68
5.4.8.	Tratamiento con nutrición parenteral.....	68
5.5.	PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS	69
5.5.1.	Analíticas	69
5.5.2.	ESTUDIO DE SUBPOBLACIONES LEUCOCITARIAS, ESTUDIOS DE DE QUIMERISMO Y ESTUDIOS DE BIOLOGÍA MOLECULAR.....	69
5.6.	RESULTADOS CLÍNICOS	71

5.6.1.	Cinética del injerto	71
5.6.2.	Fallo de injerto	73
5.6.3.	EICH aguda	73
5.6.4.	EICH crónica	74
5.6.5.	Síndrome linfoproliferativo	74
5.6.6.	Recaída o progresión de la enfermedad	74
5.6.7.	Mortalidad peritrasplante	75
5.6.8.	Mortalidad, muerte tóxica y supervivencia global	75
5.7.	ANÁLISIS DE GASTOS Y UTILIZACIÓN DE RECURSOS	77
5.7.1.	Descripción general de costes	77
5.7.2.	Costes del procedimiento	78
5.7.2.1.	Coste de la búsqueda	78
5.7.2.2.	Coste de la movilización y recolección del donante	78
5.7.2.3.	Coste de la manipulación	79
5.7.3.	Coste de las analíticas	79
5.7.4.	Coste de las transfusiones	79
5.7.5.	Coste de los estudios de subpoblaciones leucocitarias, estudios de de quimerismo y estudios de biología molecular	80
5.7.6.	Coste de la farmacoterapia	80
5.7.6.1.	Distribución de costes de la farmacoterapia	80
5.7.6.2.	Acondicionamiento quimioterápico pretrasplante	81
5.7.6.3.	Factores de crecimiento	81
5.7.6.4.	Antibioterapia	82
5.7.6.5.	Antivirales	82
5.7.6.6.	Terapia antifúngica	83
5.7.6.7.	Factor VII activado	84
5.7.6.8.	Terapia inmunosupresora	84
5.7.7	Coste de la nutrición parenteral	84
5.7.8	Coste del personal facultativo	85
5.7.9	Coste de la hospitalización	86
5.8.	ANÁLISIS DE LAS VARIABLES QUE PUEDEN INFLUIR EN EL COSTE	87
5.8.1.	Número de CD34+ infundidas	87
5.8.2.	Enfermedad de base	88

5.8.3.	Fase de la enfermedad.....	89
6.	DISCUSIÓN.....	92
7.	CONCLUSIONES.....	103
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	105

ABREVIATURAS

AF: área funcional

AIR: acondicionamiento de intensidad reducida

Alo-TASPE: trasplante alogénico de sangre periférica

Alo-TMO: trasplante alogénico de médula ósea

Alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

AMC: análisis de minimización de costes

ANM: acondicionamiento no mieloablativo

ATG: timoglobulina antitimocítica

AVAC: años de vida ajustados a calidad

CIP: cuidados intensivos pediátricos

CMV: citomegalovirus

DC: células dendríticas

DLT: disminución de linfocitos T

DS: desviación típica

EICH: enfermedad injerto contra huésped

EICHa: enfermedad injerto contra huésped aguda

EICHc: enfermedad injerto contra huésped crónica

EICL: efecto del injerto contra leucemia

EICT: efecto del injerto contra tumor

G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos

GFH: grupo funcional homogéneo

ICT: irradiación corporal total

ILD: infusión de linfocitos del donante

Kg: kilogramo

LLA: leucemia linfoblástica aguda

LMA: leucemia mieloblástica aguda

LNH: linfoma no Hodgkin

m²: metro cuadrado

mcg: microgramos

MACS: magnetic cell sorting

MFM: micofenolato de mofetilo

NB: neuroblastoma

NK: célula natural killer

RB: rabdomiosarcoma

RC: remisión completa

SE: sarcoma de Ewing

SF: servicio funcional

SLE: supervivencia libre de evento

TASPE: Trasplante autólogo de sangre periférica

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos

TSCU: trasplante de sangre de cordón umbilical

UM: unidades monetarias

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Situación de la enfermedad en el trasplante	56
Tabla 2. Variables cuantitativas en los pacientes	56
Tabla 3. Variables cualitativas en los pacientes	57
Tabla 4. Variables cualitativas en los donantes	59
Tabla 5. Características de los donantes (global)	59
Tabla 6. Acondicionamiento quimioterápico pretrasplante.....	61
Tabla 7. CD34 x10 ⁶ /Kg infundidas	62
Tabla 8. Requerimientos transfusionales en los pacientes de < 5 x 10 ⁶ CD34+/Kg	64
Tabla 9. Requerimientos transfusionales en los pacientes de > 5 x 10 ⁶ CD34+/Kg	64
Tabla 10. Requerimientos transfusionales en los pacientes de sometidos a trasplante con disminución de linfocitos T	64
Tabla 11. Requerimientos transfusionales en los pacientes de sometidos a trasplante con selección de CD34+	65
Tabla 12. Tratamiento inmunopresor en EICH refractario al tratamiento con corticoides	67
Tabla 13. Análisis clínicos	69
Tabla 14. Estudios de subpoblaciones leucocitarias, quimerismo y biología molecular	70
Tabla 15. Número de ingresos	71
Tabla 16. Datos del injerto leucocitario y plaquetar.....	72
Tabla 17. Frecuencia de aparición de EICH.....	74
Tabla 18. Diagnóstico y tipo de trasplante de los pacientes que recayeron	75
Tabla 19. Distribución de costes	78
Tabla 20. Coste de las transfusiones.....	79

Tabla 21. Coste de los estudios de subpoblaciones leucocitarias, estudios de quimerismo y estudios de biología molecular.	80
Tabla 22. Distribución de costes de farmacoterapia en el ingreso del trasplante.....	80
Tabla 23. Distribución de costes de farmacoterapia en el periodo total de seguimiento	81
Tabla 24. Coste del personal facultativo en el ingreso del trasplante.....	85
Tabla 25. Coste del personal facultativo en el periodo de seguimiento	85
Tabla 26. Coste de la hospitalización durante el primer ingreso desglosado en las distintas unidades de hospitalización.....	86
Tabla 27. Coste de la hospitalización durante el periodo de seguimiento desglosado en las distintas unidades de hospitalización	86
Tabla 28. Coste total en función de las variables clínicas	87

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Injerto de neutrófilos ($> 0,5 \times 10^9/\text{L}$)	72
Figura 2. Injerto plaquetar ($> 20 \times 10^9/\text{L}$)	73
Figura 3. Supervivencia libre de evento	76

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es un procedimiento terapéutico consistente en sustituir la hematopoyesis del paciente, por ser total o parcialmente defectuosa, o recuperar la hematopoyesis tras la administración al paciente de fármacos citotóxicos o radiaciones ionizantes.

1.1 PERSPECTIVA HISTÓRICA

Con el desarrollo de la era de la energía atómica, el estudio de las patologías derivadas de la exposición a radiaciones adquirió un gran interés¹. En 1955 se demostró que la infusión de médula ósea singénica protegía a ratones de los efectos letales de la irradiación corporal^{2,3}.

En los años 50 Thomas y cols. publicaron su innovadora experiencia al realizar trasplantes singénicos a pacientes con leucemia que habían sido tratados con irradiación corporal total a dosis supraletales⁴. Se puso de manifiesto que la médula ósea podía ser infundida por vía intravenosa y que era capaz de producir una reconstitución hematopoyética. Los pacientes fallecieron posteriormente por recaída de la enfermedad, lo cual estaba relacionado con el protocolo de tratamiento de la leucemia y no con el trasplante⁵.

En la siguiente década se realizó el primer trasplante en un niño con síndrome de inmunodeficiencia combinada severa. En este hecho se basó el desarrollo del trasplante en pacientes pediátricos con variedad de inmunodeficiencias⁵.

Entre 1969 y 1980 el trasplante se fue consolidando como una opción terapéutica para pacientes con leucemia que no habían respondido a la quimioterapia convencional, para el tratamiento del fallo medular, así como para alguna enfermedad metabólica⁶.

La fuente clásica de los progenitores hematopoyéticos para el trasplante es la médula ósea, pero no es la única. También se emplean para este fin los progenitores hematopoyéticos de sangre periférica o de sangre de cordón umbilical. En la actualidad el 87 % de los trasplantes alogénicos se efectúa utilizando progenitores de sangre periférica⁷.

La primera evidencia acerca de la existencia de progenitores hematopoyéticos en la sangre periférica la proporcionaron Goodman y cols⁸, pero tuvieron que pasar más de veinte años antes de que se realizasen en humanos los primeros trasplantes autólogos utilizando progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TASPE) obtenidos mediante leucaféresis. El primer trasplante alogénico de sangre periférica (alo TASPE) en humanos se efectuó en 1989 en un paciente afecto de leucemia aguda linfoblástica en tercera remisión. El donante no recibió ningún tratamiento de movilización y se le efectuaron diez aféresis⁹. Existe un equilibrio dinámico de las células progenitoras hematopoyéticas entre la médula ósea y la sangre periférica. Pero la sangre periférica contiene sólo un 0,1% de células progenitoras¹⁰. Para conseguir un número suficiente de progenitores, que asegure el implante hematopoyético, era preciso realizar un número elevado de leucaféresis, precisándose una gran cantidad de volúmenes sanguíneos.

Cuatro años más tarde dos autores describieron sendos alo TASPE, esta vez administrando factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) al donante^{11,12}. El concepto de movilización surge ante la necesidad de incrementar el número de células progenitoras en la sangre periférica y poderlas recolectar con el menor número posible de leucaféresis. El uso de factores de crecimiento hematopoyéticos mejoró sustancialmente el rendimiento de recolección^{13,14}. En los últimos años se ha observado un rápido incremento en el número de alo-TASPE debido a que, de una forma poco agresiva para el donante, es posible obtener un gran número de progenitores hematopoyéticos, y la recuperación de neutrófilos y plaquetas es mas rápida que tras el trasplante alogénico de médula ósea (alo-TMO)¹⁵.

Sin embargo, el TPH constituye un procedimiento que asocia una elevada mortalidad. La enfermedad injerto contra huésped (EICH), la toxicidad intrínseca de los regímenes de acondicionamiento (aguda y diferida), el retraso en la reconstitución inmunológica, las infecciones y los tumores secundarios constituyen los factores limitantes de este procedimiento en el tratamiento de hemopatías malignas. Son varias las vías de investigación desarrolladas con el objetivo de disminuir todas estas complicaciones. Algunas se exponen en los siguientes puntos.

1.2 ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED (EICH)

Todos los pacientes sometidos a trasplante alogénico tienen el riesgo de desarrollar la EICH mediada por células inmunocompetentes del inóculo del donante. En 1959 se aportó la primera descripción de la EICH en modelos murinos sometidos a trasplante alogénico¹⁶. La magnitud de la EICH no fue totalmente apreciada hasta que se consiguió el injerto a largo plazo. En 1996 se postularon las premisas necesarias para que se desarrollara la EICH^{16,17}: el injerto debe contener linfocitos T inmunocompetentes; el huésped debe parecer extraño para el injerto y tener capacidad de estimularlo; y el sistema inmunológico del huésped ha de ser incapaz de generar una respuesta inmune frente al injerto.

Aunque los pacientes pediátricos tienden a desarrollar con menor frecuencia EICH que los adultos¹⁸, el riesgo de padecer EICH grave aumenta con el empleo, cada vez más frecuente, de donantes fenotípicamente diferentes¹⁹.

1.2.1. Formas clínicas de la EICH

Se diferencian dos formas clínicas de la EICH:

- La enfermedad injerto contra huésped aguda (EICHa), que ocurre los primeros 100 días postrasplante y se manifiesta clínicamente mediante exantema cutáneo, diarrea y hepatitis. En raras ocasiones se produce antes del injerto, en cuyo caso se denomina EICH hiperaguda.
- La enfermedad injerto contra huésped crónica (EICHc), que ocurre a partir de los 100 días posteriores al trasplante y se manifiesta asemejándose a diferentes enfermedades autoinmunes con liquenificación o esclerodermia de la piel, conjuntiva seca u bronquiolitis obliterante pulmonar.

1.2.2. Fases de la EICH

En la patología de la EICH cabe diferenciarse dos fases²⁰:

- Fase aferente. En ella se produce una activación de linfocitos T del donante inducida por la disparidad de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad o de los antígenos menores de histocompatibilidad, la

presentación de antígenos por parte de las células encargadas (macrófagos, células de Langerhans y células dendríticas), que mediante la interleukina-1 producen una activación de los linfocitos T. Estas células producen interleukina-2 y activan los receptores para esta citosina, estimulándose la proliferación y expresión clonal de linfocitos T. A su vez y de forma simultánea se produce una liberación de interleukina-3 y de factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos que estimulan la diferenciación hematopoyética.

- La fase eferente tiene lugar a través de la acción de células efectoras (linfocitos T citotóxicos, células NK, macrófagos) y de las diferentes citocinas que actúan sobre los órganos y tejidos diana, dando lugar a las manifestaciones histopatológicas y clínicas de la EICH.

1.2.3. Profilaxis farmacológica de la EICH aguda

La profilaxis se dirige a interferir la fase aferente. Tal y como predecían los modelos animales, aproximadamente el 50 % de los pacientes desarrollan EICH a pesar de la inmunosupresión post injerto con metotrexate^{21,22}. Una mejor prevención y control de la EICH se ha conseguido combinando metotrexate con un inhibidor de calcineurina como ciclosporina o tacrolimus^{23,24} y el régimen de un curso corto de metotrexate combinado con 6 meses de ciclosporina (o tacrolimus) se ha convertido en el patrón referencial.

Algunos centros utilizan como profilaxis anticuerpos antitimocíticos de conejo o equinos en pacientes con alto riesgo de desarrollar EICH²⁵.

1.2.4. Tratamiento farmacológico de la EICH aguda

La respuesta inicial al tratamiento de la EICHa es un importante predictor de supervivencia²⁶. Dicha terapia cobra aún más importancia en los niños, más vulnerables a los efectos de la EICH por estar en crecimiento²⁰.

Los tratamientos farmacológicos actuales de la EICH van dirigidos a inhibir la activación de los linfocitos T del donante mediante fármacos inmunosupresores²⁷. Los más importantes de uso clínico son los corticoides, la ciclosporina, el tacrolimus y el micofenolato de mofetilo.

El mecanismo de acción de los esteroides no es bien conocido, pero parecen ejercer su efecto inmunosupresor inhibiendo la expresión de citocinas y enzimas vía complejos Jun/Fox o vía factor nuclea kappa-B. La adición de metilprednisolona a ciclosporina y metotrexate constituye una práctica habitual, si bien se ha visto acompañada de un elevado número de infecciones bacterianas y fúngicas²⁸.

El mecanismo de acción de la ciclosporina y el tacrolimus consiste en interferir la vía de transcripción del mensajero (RNAm) de la interleucina 2 y otras citocinas^{29,30}.

El mecanismo de acción del micofenolato de mofetilo reside en la capacidad de ejercer un potente efecto citostático frente al linfocito, al inhibir la síntesis de novo de nucleótidos de guanina. Se utiliza asociado a ciclosporina y prednisolona en el tratamiento de la EICH, mientras que se asocia con ciclosporina como profilaxis²⁸.

Otros fármacos utilizados como segunda línea son: anticuerpos antimocíticos, anticuerpos monoclonales (OKT3³¹, etacercept^{32,33}), octreotido (EICH intestinal)³⁴ y la fotoféresis extracorpórea³⁵.

1.2.5. Tratamiento farmacológico de la EICH crónica

Muchos centros utilizan ciclosporina o prednisolona en caso de EICH limitada. En pacientes con EICH extensa se recurre a una combinación de ambos. En caso de toxicidad se utilizan los dos fármacos alternativamente. Como segunda línea para la EICH extensa se emplea el micofenolato de mofetilo y la fotoféresis extracorpórea³⁶.

1.2.6. Profilaxis no farmacológica de la EICH

A pesar de los avances en los últimos 20 años, la EICH continua siendo una causa de morbilidad y mortalidad tras el trasplante alogénico. Por ello resultan necesarias alternativas más eficaces y con menor toxicidad para su prevención y tratamiento. En este sentido se han desarrollado procedimientos no farmacológicos para la prevención de la EICH.

Es conocido el papel de los linfocitos T en la patogénesis de la EICH, por lo que las primeras aproximaciones terapéuticas no farmacológicas estuvieron dirigidas a la disminución de linfocitos T (DLT)³⁷. En 1968 Dicke presentó los primeros modelos

murinos de DLT mediante gradiente de albúmina que resultaron muy alentadores en el control de la EICH³⁸. Distintos modelos animales mostraban que la inmunosupresión farmacológica no era necesaria tras DLT, por lo que se supuso que los trasplantes en humanos con DLT estarían asociados con menos mucositis, fallo renal, infecciones y otras complicaciones que el trasplante convencional. Entre 1981 y 1986 tuvieron lugar cientos de trasplantes con DLT usando distintos métodos. Aunque estos estudios confirmaron una menor incidencia de EICH aguda y crónica también revelaron nuevas e importantes limitaciones: aumento de la incidencia de fallo de injerto, retraso en la reconstitución inmune, incremento de la incidencia del síndrome linfoproliferativo y aumento del número de recaídas.

A modo de resumen se muestran las principales ventajas y desventajas de la DLT según Ho y cols³⁷.

Ventajas de DLT:

- Disminución de la incidencia de la EICH aguda y crónica
- Disminución de los requerimientos de inmunosupresión postrasplante
- Disminución de la toxicidad hepática y pulmonar postrasplante
- Disminución de la mortalidad peritrasplante
- Posible disminución del tiempo necesario para injertar
- Posible disminución del coste del trasplante

Desventajas de la DLT:

- Mayor incidencia de fallo de injerto
- Pérdida del efecto del injerto contra la leucemia (mayor incidencia de recaída de la enfermedad, especialmente en la leucemia mieloide crónica)
- Retraso en la reconstitución inmune
- Mayor incidencia de reactivación de CMV
- No incremento de la supervivencia comparado con los trasplantes convencionales

El progresivo conocimiento de la fisiopatología del injerto postrasplante, de la EICH, del papel que sobre el injerto tienen las diferentes subpoblaciones leucocitarias y de la reconstitución inmunológica postrasplante ha permitido el desarrollo y el

perfeccionamiento de las técnicas de DLT. En el momento actual predominan los métodos inmunológicos e inmunomagnéticos como la selección de las poblaciones CD34+, CD133+, células NK, la selección negativa de linfocitos T y B y la eliminación de células alorreactivas (CD25+, CD 69+, CD40L+, CD71+)^{39,40}.

Selección de células hematopoyéticas CD34+

Las células CD34+ son consideradas las células progenitoras hematopoyéticas. Esta población celular tiene capacidad de formar colonias hematopoyéticas in vitro y a partir de ella se diferencian los diferentes linajes de células hematopoyéticas in vivo⁴¹. La purificación de la población de células CD34+ ha permitido la utilización de esta subpoblación en el trasplante alogénico. El TPH con células CD34+ ha conseguido disminuir la morbilidad relacionada con el trasplante, fundamentalmente en situaciones de incompatibilidad HLA donante-receptor, fallo de injerto y EICH⁴².

El TPH con selección de CD34+ resulta un procedimiento interesante al tratarse de un método indirecto de DLT^{43,44}. El primer método de selección de células CD34+ para uso clínico fue el CEPRATE Stem Cell Concentrator System (Baxter Health Corporation; Irving CA) y el sistema Am Cell Selection Device (Miltenyi Biotech, Bergisch Gladbach, Germany) basados en la separación celular magnética (MACS)^{45,46}. Desde 1998 el sistema inmunomagnético CliniMACS constituye el método de selección de células CD34+ más utilizado, consiguiendo hasta 4-5 logaritmos de disminución linfocitaria⁴⁷.

Los estudios publicados por el Dr. Handgretinger con selección de CD34+ con el método CliniMACS en pacientes pediátricos han confirmado los resultados encontrados en pacientes adultos⁴⁸. Las tasas de EICH se reducen significativamente y la reconstitución inmunológica postrasplante resulta adecuada, siendo una opción terapéutica para los pacientes con hemopatías malignas y alto riesgo de EICH⁴⁹.

Disminución de CD 3 y CD 19

La selección de CD34+ se ha usado en trasplantes alogénicos idénticos⁵⁰ y no idénticos⁵¹, incluyendo haplo idénticos⁵². Pero existen desventajas como la mayor incidencia de fallo de injerto, retraso en la reconstitución inmune, falta de EICL y la exclusión de las células CD34-. Para solucionar estos problemas se desarrolló la

estrategia de la selección negativa de los linfocitos T de la sangre periférica⁵³. El injerto obtenido de este modo contiene diferentes células como NK, monocitos, células dendríticas y células CD34-. El alto número de NK podría facilitar el injerto⁵⁴ y llevar a cabo un efecto antileucemia⁵⁵. Los monocitos y células NK poseen una actividad antibacteriana y antiviral y pueden desarrollar un papel importante en la prevención de infecciones en las primera etapa postrasplante^{56,57}. El elevado número de células B que permanecen en el injerto podría aumentar la incidencia de síndrome linfoproliferativo⁵⁸ por lo que se han desarrollado técnicas para eliminar las células CD19.

1.3 EFECTO DEL INJERTO CONTRA LA LEUCEMIA (EICL)

En la última década el efecto curativo de las altas dosis de quimioterapia, que sustentaban los regímenes de acondicionamiento del TPH, ha sido sustituido por el efecto inmunoterápico del injerto del donante sobre la leucemia del huésped: efecto del injerto contra la leucemia (EICL).

La existencia del EICL fue propuesto por primera vez en 1956 por Barnes y cols. basándose en modelos murinos⁵⁹; los ratones sometidos a un trasplante alogénico, a los que se les habían inyectado células leucémicas e irradiación corporal total (ICT), recayeron en menor grado que los ratones sometidos a un trasplante singénico. Los autores sugirieron que una reacción de la médula del donante podía matar las células tumorales. Este fenómeno fue denominado inmunoterapia adoptiva por el Dr. Mathé, que planteó la posibilidad de que las células blásticas residuales de la leucemia del huésped pudieran ser eliminadas por las células inmunocompetentes del donante⁶⁰. Las primeras evidencias del EICL provenían de diferentes observaciones que afirmaban que los pacientes que desarrollaban EICH tenían un menor riesgo de recaída que los pacientes que no la desarrollaban⁶¹. El EICL fue confirmado por otros autores que observaron un incremento del riesgo de recaída en pacientes que recibían un injerto sometido a disminución de linfocitos T⁶² y en trasplantes singénicos⁶³. Otro dato a favor del EICL reside en los largos periodos de supervivencia de pacientes adultos con estadios avanzados de mieloma múltiple, linfoma folicular o leucemia mieloide crónica sometidos a TPH alogénico, en comparación con aquellos pacientes sometidos a TPH autólogo⁶⁴. Pero la mayor evidencia del EICL en el TPH alogénico la aportaron en diferentes estudios el Dr. Kolb y cols. Este grupo demostró que la infusión de linfocitos del donante (ILD) en pacientes en recaída de leucemia mieloide crónica tras trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos conseguía eliminar la enfermedad, incluso a nivel molecular^{65,66}.

Dos estudios han revisado los resultados de la ILD en más de 300 pacientes^{67,68}. En estos estudios la ILD indujo la remisión completa en aproximadamente el 64 % de los pacientes diagnosticados de leucemia mieloide crónica y en un 20-40 % de los pacientes diagnosticados de mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda o síndromes mielodisplásicos⁶⁸. Se ha especulado que la respuesta de la leucemia mieloide crónica a la ILD puede ser explicada por la lenta evolución de la enfermedad (ya que el tiempo de

respuesta después de la ILD es prolongado y el EICL puede no tener suficiente tiempo para desarrollarse en pacientes con enfermedades que progresen de un modo más rápido) y por el hecho de que las células dendríticas, las células presentadoras de antígenos más potentes, son parte del clon leucémico en la leucemia mieloide crónica⁶⁶. Algunos estudios sugieren que la expresión del gen BCR/ABL puede incrementar la susceptibilidad de las células leucémicas a la citolisis^{69,70}.

Distintos estudios han documentado que las respuestas a ILD se asocian con la conversión de un estado de quimerismo mixto a una hematopoyesis completa del donante después de la ILD⁶⁶ e, inversamente, la conversión a un estado de quimerismo 100 % donante se asocia con un efecto EICL tras la ILD⁷¹. Tomadas juntas, ambas observaciones sugieren que el EICL es debido a la expresión del antígeno menor de histocompatibilidad (mHA) en las células normales y en las células leucémicas de la médula que estimula la generación de linfocitos citotóxicos que matan tanto las células normales como las leucémicas^{72,73}.

También se ha podido demostrar la existencia de un efecto injerto contra tumor (EICT) en el caso de neoplasias malignas^{74,75}.

1.4 REGÍMENES DE ACONDICIONAMIENTO

Clásicamente los regímenes de acondicionamiento quimioterápicos mieloablativos en el trasplante de progenitores de médula ósea han perseguido tres objetivos fundamentales:

- Reducir o eliminar el tumor con altas dosis de quimioterapia.
- Crear espacio en la médula para permitir un injerto del donante.
- Suprimir el sistema inmunológico del receptor para permitir un injerto estable y una reconstitución inmunológica a partir de las células del donante.

Sin embargo estas premisas se han acompañado de una elevada mortalidad y toxicidad (hormonal, cardiopulmonar, neuropsensorial, neoplásica y EICH). Con la intención de disminuir la morbilidad del TPH convencional, junto con el desarrollo del EICL, se han desarrollado regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida (AIR) y no mieloablativos (ANM) también conocidos como minitrasplantes^{76,77}.

Las características fundamentales de los regímenes AIR/ANM son:

- La conservación de la hematopoyesis del huésped.
- El quimerismo mixto postrasplante.
- La recuperación hematopoyética autóloga si acontece fallo de injerto, sin necesidad de un nuevo trasplante, en un plazo inferior a 28 días.

1.4.1. Acondicionamientos basados en fludarabina

La fludarabina es la base de los nuevos protocolos de acondicionamiento de intensidad reducida. Se trata de un fármaco activo frente a las diferentes hemopatías malignas, con una función altamente inmunosupresora y una mínima toxicidad hematopoyética⁷⁸. Se han desarrollado dos esquemas terapéuticos de acondicionamiento:

- Aquellos que utilizan fludarabina junto con irradiación corporal total, denominados acondicionamientos no mieloablativos⁷⁹.
- Aquellos que utilizan fludarabina con otros quimioterápicos (busulfán 8 mg/kg, melfalán 140 mg/m², ciclofosfamida 900 – 2000 mg/m², citarabina 8 g/m², idarrubicina 36 mg/m²), denominados acondicionamientos de intensidad reducida⁸⁰.

1.4.2. Acondicionamientos de intensidad reducida (AIR)

En 1978 se desarrollaron regímenes de AIR con fludarabina, busulfán a dosis bajas (8 mg/kg) y globulina antitimocítica en pacientes con hemopatías malignas de edad avanzada^{81,82}. El esquema propuesto consistió en:

- La utilización de fármacos que induzcan inmunosupresión para permitir el injerto del donante (análogos de la purina o bajas dosis de ICT).
- Inmunosupresión postrasplante con ciclosporina o tacrolimus con otros agentes como esteroides o micofenolato.
- Manipulación inmune postrasplante para permitir el control de la enfermedad y alcanzar quimerismo completo del donante.

Las ventajas de los AIR respecto a los TPH con protocolos de acondicionamiento mieloablativos son fundamentalmente la escasa toxicidad del procedimiento, la buena tolerancia por parte del paciente, la menor incidencia de EICH y el hecho de favorecer el estado de quimerismo mixto hematopoyético⁷⁹. El efecto más beneficioso de los AIR reside en el escaso daño que provoca sobre los tejidos del huésped, disminuyendo la primera fase del EICH, ayudando a la regeneración tisular. Además, el estado de quimerismo mixto (donante y receptor) también protege del EICH⁸³.

El concepto clásico del trasplante con acondicionamiento mieloablativo de crear espacio para la hematopoyesis del donante queda obsoleto con estos nuevos acondicionamientos. El injerto de la hematopoyesis del donante es pleno cuando el injerto de linfocitos T es completo.

1.5. EXPERIENCIA EN EL TPH CON TÉCNICAS DE DISMINUCIÓN DE LINFOCITOS T, AIR E INMUNOTERAPIA ADOPTIVA CON INFUSIÓN DE LINFOCITOS DEL DONANTE EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

La experiencia en el TPH con AIR en la población pediátrica en el momento actual es escasa. En 1999 se publicó por primera vez el empleo con éxito de esta técnica en un paciente con enfermedad granulomatosa crónica⁸⁴. Posteriormente diferentes grupos realizaron este tipo de TPH en pacientes con otras inmunodeficiencias y hemopatías no malignas^{85,86,87}. En el campo de las hemopatías malignas la experiencia pediátrica con AIR es limitada. La mayoría de los trabajos con trasplante en leucemias agudas pediátricas son trasplantes haploidénticos con DLT (selección de CD34+ y disminución de CD 3+ y CD 19+) y utilizan acondicionamientos mieloablativos.

Del Toro y cols. publicaron recientemente una serie de 21 trasplantes. Se emplearon una variedad de regímenes de acondicionamiento, por lo que es complicado relacionarlos con los resultados, siendo el más común busulfan-fludarabina-timoglobulina antitumócítica en once casos. De siete trasplantes de precursores de sangre periférica idénticos, cinco consiguieron un injerto a largo plazo⁸⁸. En otro estudio siete pacientes pediátricos con hemoglobinopatías se sometieron a un trasplante con acondicionamiento de intensidad reducida basado en fludarabina. Aunque algunos pacientes consiguieron injertar inicialmente, todos los pacientes presentaron un fallo de injerto⁸⁹.

El trabajo publicado por Jacobsohn y cols. presenta el resultado de 13 trasplantes pediátricos en patologías no malignas. El 62 % de los pacientes alcanzó quimerismo completo, la media del injerto plaquetar fue de 13 días con una media del injerto leucocitario de 18 días. La mortalidad a los 100 días fue del 15 % y la supervivencia al año es del 84 %.⁸⁶

Quedan muchas cuestiones por resolver como son el régimen de acondicionamiento óptimo, el número de CD34+ a infundir o la profilaxis de la EICH de elección, pero este tipo de TPH debe ser considerado en pacientes pediátricos, especialmente cuando existen situaciones de comorbilidad y en pacientes con patologías no malignas⁹⁰.

1.6. EVALUACIÓN ECONÓMICA DE LOS PROGRAMAS SANITARIOS

Los gastos en los servicios de salud representan desde los años sesenta el capítulo de mayor crecimiento en el presupuesto social de la mayoría de los países desarrollados.

La falta de correlación entre el gasto sanitario y la salud de la población es preocupante: países que gastan cuatro veces más en servicios de atención sanitaria tienen índices de mortalidad general e infantil muy parecidos a los de menor desembolso. Ello indica una utilización de recursos y una eficiencia de los servicios asistenciales al menos cuestionable, reflejando la problemática que sufren todos los países, en cuanto a estructura, financiación y gestión de sus sistemas sanitarios. La calidad de la atención sanitaria viene definida por el uso adecuado de los recursos según las necesidades planteadas.

La evaluación económica es el nombre genérico de un conjunto de técnicas de análisis, cuyo objetivo inmediato, en su aplicación al sector salud, es la valoración de los costes y los beneficios de los medicamentos, tecnologías médicas y programas de salud.

Estados Unidos y el Reino Unido fueron los primeros países que aplicaron estas técnicas como soporte a la toma de decisiones en el ámbito de las obras públicas: trazado de autopistas, localización de aeropuertos, obras hidráulicas, etc. A principios de los años setenta la evaluación económica se introdujo en el campo sanitario.

La finalidad principal de la evaluación económica es la de comparar los pros y los contras de las distintas opciones entre las que se debe elegir. Y es importante porque los recursos - profesionales, tiempo, equipos, conocimiento – son limitados. Aunque la evaluación económica proporciona información importante para los que planifican, proveen, reciben y pagan los servicios sanitarios, sólo tiene en cuenta una dimensión del sistema sanitario. La evaluación económica es más apropiada cuando va precedida de otros tres tipos de estudios, cada uno de los cuales hace referencia a una pregunta diferente:

- ¿El procedimiento sanitario, el servicio o el programa proporciona más beneficio que daño a los pacientes que cumplen con el mismo según las recomendaciones? Este tipo de evaluación tiene que ver con la *eficacia*.

- ¿El procedimiento sanitario, el servicio o el programa proporciona más beneficio que daño a los pacientes a los que se ofrece? Este tipo de evaluación tiene que ver con la eficacia del servicio y la aceptación por aquellos a los que se le ofrece; es la evaluación de la *efectividad*.
- ¿Alcanza a los pacientes que lo necesitan? ¿El procedimiento, servicio o programa está accesible para aquellos que se pueden beneficiar de él? Este tipo de evaluación tiene que ver con la *disponibilidad*.

Los criterios metodológicos para el análisis de la eficacia, efectividad y disponibilidad han sido descritos por Sackett (1980), que definió las preguntas anteriores⁹¹. En esta materia destacan los trabajos de Stevens y cols. (2001)⁹² y Guyatt y Rennie (2002)⁹³.

1.7. ANÁLISIS DE COSTES

La evaluación económica tiene como objetivo proporcionar una estimación del impacto de la tecnología médica, medicamento o programa de salud sobre los dos lados de la balanza: es decir, tanto sobre el consumo de recursos como sobre los resultados (el estado de salud). Los costes representan la valoración monetaria del repercusión de la intervención sobre el consumo de recursos, de forma que nos podemos encontrar tanto con costes propiamente dichos como con ahorros de recursos (costes negativos). Se puede considerar como coste todo lo que supone un sacrificio para la persona u organismo afectado; no siempre es de tipo económico, si bien se puede transformar en unidades monetarias, puesto que llevar a cabo la actividad que supone dicho esfuerzo implica no realizar otras tareas⁹⁴.

Es preciso analizar detalladamente cuales son los recursos necesarios para el establecimiento del tratamiento. Para ello se requiere una adecuada identificación de todos y cada uno de los recursos utilizados y cuantificarlos posteriormente con el objetivo de estimar el verdadero coste de la alternativa terapéutica. Algunos problemas para la estimación de costes son:

- La necesidad de estimar no sólo el coste inmediato sino también los costes y ahorros a largo plazo. Estos son determinados por los resultados del tratamiento que generalmente se pueden expresar en términos probabilísticos (probabilidad de mejora, curación, muerte, etc.) y retardados en el tiempo.
- Los costes pueden variar de forma importante y ser bastante diferentes de un lugar a otro: entre países o regiones, pero también entre hospitales, centros de salud, etc.
- Dependiendo de la perspectiva del análisis, un análisis de los costes podría tener que ampliarse más allá de los costes para el sistema de salud para incorporar costes no médicos.

Según Drummond y cols.⁹⁵ hay tres tipos de costes relevantes en la evaluación económica:

- **Costes al sector sanitario**, en donde se hallan los correspondientes a la puesta en marcha de una estrategia terapéutica; este tipo de costes comprende fundamentalmente dos:
 - Variable. Incluye los costes de adquisición de fármacos que se utilizarán en dicha estrategia, así como los derivados de su preparación, administración y monitorización; igualmente, incluye los costes relacionados con la resolución de los efectos adversos que se produzcan⁹⁶ o los del tratamiento alternativo en caso de fracaso terapéutico; finalmente habrá que añadir los costes originados por procedimientos diagnósticos, análisis bioquímicos, microbiológicos, consultas médicas, de enfermería, visitas a urgencias así como estancias en el hospital.
 - Fijo o estructural. Se incluyen todos los costes que, a diferencia de los variables, no son dependientes de la carga asistencial.
- **Costes al paciente y a la familia**. Comprenden todos los que han de soportar éstos, como los originados por la adquisición particular de fármacos, consumo de tiempo para desplazamientos o reducción de la productividad laboral. Es preciso incluir en este apartado los costes denominados clásicamente como intangibles, esto es, los debidos al sufrimiento padecido por el individuo.
- **Costes a otros sectores**. En ciertas situaciones pueden estar involucrados otros recursos, como los gastos de la asistencia social, las ayudas domiciliarias, etc.

Tradicionalmente estos tres tipos de recursos se han clasificado en costes directos y en costes indirectos, o también llamados de productividad. Los **costes directos** son los bienes y servicios empleados en la intervención y sus efectos secundarios. Así los costes directos incluyen tanto recursos del propio sector sanitario (pruebas diagnósticas, fármacos, personal sanitario, etc.) como los costes directos no sanitarios (transporte, persona que cuida a los niños mientras el paciente acude al hospital, etc.). Asimismo, los costes directos incluyen el propio tiempo del paciente relacionado de forma directa con la intervención: tiempo empleado en el transporte, tiempo de espera en la consulta, tiempo empleado en el tratamiento, etc. Los **costes indirectos o de productividad** estarían formados por los llamados costes de morbilidad y los costes de mortalidad. Los costes de morbilidad son los relacionados con la pérdida o restricción de capacidad para

trabajar. Los costes de mortalidad están representados por la pérdida de productividad a causa de la muerte.

Tan importante como los costes actuales pueden ser los costes futuros, esto es, los que se originarán posteriormente como consecuencia directa del incremento de la esperanza de vida (p.ej., los que se derivan de los tratamientos oncológicos o el trasplante de órganos), que aumentan la supervivencia y que darán lugar a costes adicionales posteriores. Respecto a estos costes, parece haber un consenso de aplicación exclusiva de los gastos sanitarios actuales o futuros debidos a los diversos problemas de salud relacionados con el tratamiento analizado⁹⁴.

El análisis deberá incluir todos los costes relevantes para la consecución del resultado en salud. Por tanto, para la identificación de los costes que tengan una auténtica relevancia en el estudio es preciso atender a una serie de aspectos que puedan causar confusión en este apartado.

Una circunstancia que es preciso tener muy en cuenta cuando se realiza un seguimiento de la alternativa terapéutica durante un periodo prolongado de tiempo es el **descuento temporal**⁹⁷. El tiempo de seguimiento, en una evaluación económica, ha de ser el suficiente para evidenciar todos los costes relevantes, así como los beneficios obtenidos de una intervención sanitaria. La evaluación obtenida a medio o largo plazo puede diferir sustancialmente de la estimada a corto plazo, al tener en cuenta los costes futuros como consecuencia de la intervención. Por otro lado, los beneficios analizados pueden variar con el tiempo, por lo que una evaluación que recogiera sólo los beneficios a corto plazo presentaría un sesgo respecto de la que analizara tanto los evidenciados a corto plazo como a largo plazo. Cuando dos programas tienen sus costes y beneficios repartidos a lo largo del tiempo es necesario introducir ajustes basados en la preferencia temporal, de modo que sean comparables. Para homogeneizar las magnitudes que componen un flujo de costes o beneficios que se extiende a lo largo de sucesivos periodos se recurre al procedimiento del descuento, que consiste en expresar todos los valores futuros en su valor equivalente en el momento actual.

1.8. TIPOS DE EVALUACIÓN ECONÓMICA

Existen varios tipos de evaluación económica, definiendo como tal exclusivamente los estudios que se corresponden con dos premisas importantes: que evalúen comparativamente dos o más alternativas terapéuticas y que efectúen la estimación de costes y de resultados de cada una de ellas⁹⁸.

La diferencia entre las evaluaciones económicas radica en la forma de expresar los resultados, que puede ser mediante:

- Unidades no monetarias: si se estiman en años de vida ajustados a calidad (AVAC) se originan los análisis coste-utilidad, mientras que si éstas son las unidades clínicas habituales nos hallamos frente al análisis coste-efectividad. Una variante de este último es el caso particular de igualdad de resultados obtenidos por las alternativas existentes, en cuyo caso se efectuará un análisis de minimización de costes.
- Unidades monetarias (UM): si los resultados se miden de la misma forma que los costes, en unidades monetarias, se está en presencia de análisis de coste-beneficio.

1.8.1 Análisis coste -efectividad

Bajo la denominación análisis coste – efectividad se incluyen todos aquellos estudios de evaluación económica que optan por valorar los resultados en unidades no monetarias – unidades físicas o naturales. Estas unidades van desde medidas de resultados intermedios de carácter clínico – milímetros de mercurio de presión arterial, miligramos por decilitro de tasa de colesterol en sangre- o más genéricas – casos detectados de un programa de cribaje -, hasta medidas de resultado final como muertes evitadas, años de vida ganados, etc. Compara los costes adicionales que supone una tecnología con el incremento de los resultados que proporciona, medidos estos últimos en unidades no monetarias.

1.8.2 Análisis coste-utilidad

Dado que la mayor parte de las intervenciones en el ámbito de la salud producen efectos no sólo en términos de mejora de la esperanza de vida (cantidad de vida), sino también

en relación con las condiciones en que se disfruta dicha vida (calidad de vida), las medidas de resultados citadas en el punto anterior pueden no captar en su totalidad los beneficios asociados a un programa sanitario. Los años de vida ajustados por la calidad (AVAC) constituyen una medida de los resultados comprensiva, pues incorporan en una única medida las dos dimensiones relevantes del beneficio del tratamiento: la mejora en la supervivencia y las ganancias en calidad de vida.

Los valores que se utilizan para ponderar o ajustar los años de vida ganados en función de la calidad reflejan las preferencias de los individuos en relación con los diferentes estados de salud y pueden medirse directamente o bien tomarse de otros estudios en caso de que esta opción se considere metodológicamente consistente. Los estudios que utilizan los AVAC como unidad de medida de los beneficios reciben indistintamente la denominación específica de análisis coste-utilidad (ACU) o bien genérica de análisis coste – efectividad con la particularidad de que las ratios coste – efectividad se concretan en la expresión: costes adicionales por AVAC ganados.

1.8.3. Análisis coste-beneficio

En un análisis coste-beneficio los resultados se valoran en unidades monetarias. Todos los efectos de un tratamiento o tecnología sanitaria se expresan en una unidad común que es el dinero. Este método permite la comparación directa de los resultados con los costes, pudiendo determinarse el valor neto del programa por diferencia entre ambas magnitudes. Así, cuando los beneficios de un programa superen a los costes estará económicamente justificada su adopción. En caso contrario será preferible buscar un destino alternativo de los fondos.

1.8.4. Análisis de minimización de costes

El análisis de minimización de costes (AMC) es un caso particular del análisis coste – efectividad en el que los resultados o beneficios de las alternativas que se consideran son esencialmente idénticos. Es prácticamente imposible encontrar dos tecnologías cuyos efectos sean exactamente los mismos, aunque el supuesto de que los resultados son esencialmente iguales puede constituir una aproximación razonable en determinadas ocasiones. En el caso de que se considere válido dicho supuesto, el AMC sería la técnica adecuada y la decisión únicamente atenderá a las diferencias de costes.

1.9. CONTABILIDAD ANALÍTICA

La evaluación de la calidad requiere la normalización del producto y la comparación de coste exige un sistema de imputación equivalente. Con los sistemas de clasificación de enfermos por grupos homogéneos se consiguió una normalización operativa del producto final, que es la piedra angular en cualquier intento de análisis de costes. La imputación de éstos al producto final requiere criterios homologados y que permitan la comparación de resultados.

La contabilidad analítica es una herramienta que permite el cálculo de costes por proceso. No se puede hablar de control del gasto sanitario, ni de evaluación de la calidad y eficiencia de la atención prestada, sin establecer previamente un sistema de información sanitaria que permita identificar adecuadamente el sujeto, el producto de la actividad hospitalaria y el coste. Por ello es preciso plantear un modelo normalizado de imputación de costes por grupo homogéneos de enfermos, haciendo posible la evaluación de la eficiencia y eficacia de los servicios prestados al usuario.

Por ello, una vez definido e implementado el Conjunto Mínimo Básico de Datos planteado como posible instrumento de medida de la carga asistencial o *case-mix*, se hacía necesario establecer un marco de referencia que permitiese una primera aproximación a la imputación de costes por grupos homogéneos de enfermos y posteriormente coste por proceso. Con este objetivo se organizó en marzo de 1990 un grupo de trabajo, Grupo SIGNO, que aportaba la experiencia de cinco hospitales del Sistema Nacional de Salud, con diferentes enfoques de imputación de costes dentro del Plan General de Contabilidad para la Seguridad Social aprobado por Orden Ministerial de 11 de febrero de 1985. El modelo desarrollado por el grupo constituyó el primer paso en el tratamiento de la información orientada hacia la gestión de Centros Asistenciales, al basarse la imputación de costes a los grupos funcionales homogéneos o unidades mínimas de gestión. En un segundo paso y en convergencia con el desarrollo del sistema de clasificación de enfermos por grupos homogéneos se llevó a cabo la imputación de costes por pacientes como producto final del sistema.

El desarrollo de la contabilidad analítica en un hospital requiere un organigrama que identifique claramente la responsabilidad y capacidad de control organizado en cuatro niveles:

- Primer nivel: constituido por los **grupos funcionales homogéneos** (GFH) o unidades mínimas de gestión, dotadas de: recursos humanos y económicos, objetivos propios, responsabilidad definida, localización física y código identificativo.
- Segundo nivel: servicios funcionales (SF) que engloban a uno o varios GFH con homogeneidad en la prestación de Servicios y tienen un responsable jerárquico superior al GFH.
- Tercer nivel: áreas funcionales (AF) que agrupan a uno o varios SF, constituyendo el nivel mínimo de estructuración de un hospital.
- Cuarto nivel: divisiones (enfermería, médica...).

El nivel mayor de detalle debe recoger las particularidades de cada hospital y en consecuencia debe ser definido en cada caso concreto. Los niveles superiores (AF, SF y división) pueden ser comunes a todos los centros permitiendo la comparación entre ellos.

Cualquiera de estos conceptos puede a su vez clasificarse en:

- Final: cuando define la actividad principal del hospital.
- Intermedio: si da soporte a los finales y puede facturarle sus costes.
- Estructural: si da soporte a los anteriores y es independiente de la actividad principal y, por tanto, ni puede ni interesa facturar sus costes.

La estructura de costes tiene tres apartados condicionados al organigrama definido en el centro:

- Costes propios: los directamente asignado a los GFH por los gestores de gasto (personal, suministros, hostelería, mantenimiento...).
- Costes repercutidos: los imputados o facturados por otros GFH, por la prestación de servicios vinculados a la actividad principal (hospitalización, laboratorios, radiología, quirófanos...).
- Gastos estructurales: los costes de estructura imputados siempre de forma estimativa y proporcional al volumen de actividad o de costes de cada GFH.

1.10. GASTO FARMACÉUTICO. SISTEMA DE DISTRIBUCIÓN DE MEDICAMENTOS EN DOSIS UNITARIAS

El gasto farmacéutico constituye el capítulo sanitario con mayor incremento interanual. Este crecimiento se debe a numerosas causas: aumento de la demanda sanitaria, comercialización de nuevas alternativas terapéuticas de alto coste y la utilización de tratamientos cada vez más complejos.

En este escenario es imprescindible conocer el gasto farmacéutico real por paciente. Para ello se necesita un sistema de dispensación de medicamentos que proporcione esta información. El sistema de dispensación de medicamentos en dosis unitarias surgió en la década de los sesenta como proceso logístico para disminuir los errores existentes en la prescripción, preparación y administración de medicamentos. Es el que mejor representa el sistema de dispensación con intervención previa del farmacéutico. Consiste en la dispensación de órdenes médicas para cada paciente bajo formas farmacéuticas en acondicionamiento unitario. En la Guía de Gestión de los Servicios de Farmacia Hospitalaria⁹⁹ se definen los sistemas de dispensación con intervención previa del farmacéutico y se establecen como objetivos: “asignar costes de forma individualizada por paciente” y “conocer la historia farmacoterapéutica de los pacientes, promoviendo la intervención farmacéutica (sustitución genérica y/o terapéutica) antes de la dispensación y administración de los medicamentos, colaborando activamente en la disminución de errores de medicación, interacciones y reacciones adversas”.

Estos sistemas han ido evolucionando junto a los cambios de la organización de los hospitales y a la complejidad de los tratamientos. El sistema que opera actualmente en la mayoría de los hospitales españoles se estructura en torno al intercambio de cajetines individuales que contienen las dosis de medicamentos necesarias para cubrir un periodo de tiempo, generalmente 24 horas. El sistema no es completo y coexiste con otros sistemas: botiquines para medicación urgente o de gran volumen, otros sistemas para medicamentos que precisan de controles y registros más específicos (estupefacientes). Los sistemas de dispensación en dosis unitarias tradicionales presentan un elevado coste así como distintos puntos de ineficiencia. Fundamentalmente se les reprocha el retraso para cumplimentar una nueva orden médica, el retraso para dispensar las dosis que faltan, el exceso de trabajo derivado de los frecuentes cambios en las órdenes médicas, también por los cambios de ubicación de los pacientes, el desorden que implica que las

enfermeras tomen las dosis de otros enfermos o del botiquín de la unidad cuando no las encuentran en el cajetín del paciente. Las soluciones a estas incidencias consumen mucho tiempo a todos los profesionales involucrados, introduciendo dificultades en el control y seguimiento del proceso de medicación y crean trabajos paralelos que hacen al sistema ser más ineficiente. Para solucionar estos problemas se han desarrollado sistemas automatizados mejorando la calidad y la seguridad del sistema de dispensación.

1.11. METODOLOGÍA DE LOS ESTUDIOS DE ECONOMÍA DE LA SALUD

Dentro de las evaluaciones a las que puede ser sometido el sector sanitario – clínica, epidemiológica, política, financiera...- la evaluación económica es aquella que hace un balance comparativo de los recursos utilizados en una intervención sanitaria respecto a los resultados obtenidos, determinando la eficiencia de la intervención. La medicina no es una ciencia exacta. Las actuaciones sanitarias no siempre tienen un efecto inmediato sobre la salud o el bienestar de la población. El sector sanitario está caracterizado por la existencia de la incertidumbre con respecto a los resultados obtenidos, así como por la necesidad de evaluar los resultados no sólo a corto plazo sino también a medio y largo plazo^{100,101}. Es importante establecer una guía que sirva como marco de referencia para establecer los objetivos de la evaluación socioeconómica y definir bien el estudio¹⁰². A continuación se analiza cómo tratar la incertidumbre y la temporalidad en los estudios de economía de la salud.

1.11.1. Definición de la pregunta de investigación.

Es importante, antes de comenzar cualquier etapa, fijar de una forma clara y lo más concreta posible la hipótesis del estudio y su relevancia económica.

1.11.2. Tamaño de la muestra

Se debe establecer si se considera como área de interés la repercusión de costes o resultados del servicio de salud en su totalidad o una perspectiva más reducida en relación con la evaluación clínica.

1.11.3. Enfermedad

El estudio debe presentar la enfermedad o enfermedades de base de la población a estudio.

1.11.4. Selección del tratamiento

La evaluación trata de cómo elegir entre alternativas competitivas, por lo tanto, es fundamental que se comparen las alternativas más relevantes. Una limitación en la elección de alternativas es que suele ser decidida por el interés de los investigadores; sin

embargo, las alternativas a comparar deben incluir aquellas que sean socialmente relevantes.

1.11.5. Tipo de análisis

La evaluación económica se considera completa sólo si analiza los costes y consecuencias y compara dos o más alternativas; las demás formas de análisis son consideradas incompletas.

La elección del tipo de estudio dependerá de los objetivos planteados, los recursos necesarios para llevarlo a cabo y su factibilidad en el caso concreto que se quiere analizar.

El término coste-efectividad es usado a menudo para describir cualquier estudio que describa costes; pero sólo se puede utilizar cuando se analicen costes y resultados. Así los estudios que sólo examinan los costes de una intervención deben ser considerados como estudios coste-minimización y sólo se deben utilizar si no se espera encontrar grandes diferencias en los resultados.

1.11.6. Identificación de la perspectiva del análisis

Las alternativas son múltiples, pudiendo adoptarse la perspectiva de la institución concreta que aplicará la nueva tecnología, la del financiador de la misma, la de los pacientes y sus familias o la de la sociedad en su conjunto. Esta última, la faceta social, es sin duda la más amplia, pues supone la consideración explícita de todos los costes y todos los resultados con independencia de quién incurra en los primeros o se beneficie de los segundos.

1.11.7. Tipos de costes

Hay que clasificarlos en tangibles, valorables a través del sistema de precios del mercado, e intangibles, no valorables a través del sistema de precios del mercado, y muy importantes pero que con frecuencia se obvian por dificultades en su valoración.

Los costes tangibles pueden ser: directos sanitarios, dentro de los que estarían los costes negativos o ahorrados que deben restarse a los costes directos sanitarios para hallar los costes netos; directos no sanitarios, cualquier coste directo para el paciente o familiares,

instituciones sociales, etc.; indirectos, pérdidas en el sector laboral o cualquier otro sector distinto del sanitario, como por ejemplo, absentismo, pérdida de productividad laboral, etc.

Dentro de todos los tipos de costes que se pueden considerar en cada caso, y que dependerán en gran parte de la perspectiva del estudio, es importante identificar los más relevantes, ya que serán aquellos en los que ligeras variaciones llevarán a mayores cambios en los resultados del análisis farmacoeconómico.

Los costes directos se pueden valorar utilizando el precio de mercado cuando exista, y cuando son sanitarios se pueden estimar a partir de la contabilidad analítica de los servicios sanitarios.

Los costes indirectos o pérdidas de productividad se pueden valorar siguiendo distintos métodos. Entre los más utilizados están la teoría del capital humano (salarios perdidos), los costes de fricción (costes de reemplazamiento del trabajador) o el valor implícito público (baremos de indemnizaciones judiciales).

Los costes intangibles son los más difíciles de valorar ya que no existe un valor de mercado para ellos. Recientemente se ha comenzado a introducir la medida de la “disposición a pagar”, valor que los individuos otorgan a modificaciones en la salud, expresado en unidades monetarias, como un procedimiento para la valoración de estos costes.

1.11.8. Métodos de recolección de datos

Las técnicas de recolección de datos varían ampliamente. Los análisis de costes de ensayos clínicos aleatorizados incluyen una amplia recogida de datos de modo prospectivo, pero no suelen presentar los datos referentes al tratamiento durante el periodo inicial de la enfermedad, aunque esto puede no ser relevante cuando se trata de la misma enfermedad y el tratamiento empleado ha sido similar.

1.11.9. Generalización

La recogida de datos debe ser pormenorizada y a ser posible formar parte de protocolos que permitan la extrapolación de los resultados obtenidos a otras poblaciones.

1.11.10. Estimación de los costes y beneficios

La cuantificación de costes y beneficios es relativamente sencilla cuando tienen un precio determinado en el mercado, pero las fuentes de cuantificación varían, no siempre hay un precio y si existe, no siempre coincide el precio con el coste. Cuando no se puede medir el coste o beneficio en su totalidad se suelen realizar estimaciones explicando las asunciones en que se basa la estimación.

Como los resultados no se miden siempre en unidades monetarias, las unidades de medicación deben ser claramente definidas y se debe explicar el método de cálculo utilizado.

1.11.11. Modelo de análisis estadístico

Es importante justificar adecuadamente el empleo del modelo estadístico más apropiado según los datos a analizar y sus características.

1.11.12. Consideración del factor tiempo en los costes y beneficios

Las diferentes tecnologías valoradas pueden producir costes y beneficios en diferentes momentos y con distinto plazo en el tiempo. Dado que la sociedad no es indiferente a la secuencia temporal en que se producen los costes y beneficios se deben tener en cuenta las distintas alternativas en el análisis.

La temporalidad viene determinada por el uso de información obtenida en el pasado, afectada por la inflación, y por la necesidad de valorar sucesos que ocurrirán en el futuro, afectados por la inflación y, además, por la subestimación social de los acontecimientos futuros. Por lo tanto existen dos tipos posibles de ajuste temporal que puede ser necesario llevar a cabo:

- Expresión de los valores del pasado en términos del presente: la inflación acumulada desde el momento en que se obtuvo la información hasta la actualidad se obtiene a través de un índice de precios, que toma un valor del 100 % en el año de partida y va aumentando porcentualmente en función del valor de

la inflación correspondiente a cada uno de los años transcurridos hasta la actualidad.

- Actualización de valores futuros al momento actual o descuento: para todos aquellos valores considerados en un periodo superior al primer año desde el momento actual. Para la actualización de los valores es fundamental asignar el valor adecuado a la tasa de descuento.

1.11.13. Consideración de la incertidumbre en los costes y beneficios

La incertidumbre en los estudios económicos puede ser debida a las siguientes situaciones:

- Variabilidad en el valor de las variables (costes, consecuencias, probabilidades de acontecimientos).
- Variabilidad al generalizar los resultados a otras poblaciones de pacientes, o entre condiciones de eficacia y efectividad, o al variar los costes, o al variar el área geográfica.
- Variabilidad al extrapolar variaciones en un resultado intermedio a modificaciones de un resultado final, habitualmente utilizando un modelo predictivo.
- Variabilidad relacionada con los métodos analíticos utilizados, es decir, los métodos de medida de valor de las variables y la elección de las variables consideradas.

Se debe realizar un análisis de sensibilidad para determinar el impacto de las variaciones de los parámetros relevantes en la evaluación económica. El análisis de sensibilidad evalúa los cambios en los resultados de los estudios en función de los valores que podrían tomar las variables consideradas dentro de rangos razonables. Es una medida de consistencia de los resultados obtenidos. Se distinguen cuatro tipos de análisis de sensibilidad: análisis de sensibilidad simple, análisis de umbral, análisis de extremos y análisis probabilístico.

1.11.14. Presentación apropiada de los resultados

El objetivo final de la evaluación de una determinada tecnología es la presentación de los resultados a los que tienen que tomar decisiones.

Se deben considerar tres elementos fundamentales. El primero es identificar diferencias entre distintos lugares, ya que las circunstancias locales de diferentes hospitales pueden ser tan diferentes que la tecnología que es eficiente en un lugar puede no serlo en otro. El segundo es la identificación de los juicios de valor y de la perspectiva del análisis y el tercero es considerar que la evaluación económica no es el único elemento en el proceso de toma de decisiones. Por ello la evaluación económica debe considerar todos los elementos que podrían influir en la toma de decisiones para poder extraer conclusiones claras de los datos presentados.

1.12. APLICACIONES DE LOS ESTUDIOS DE ECONOMÍA DE LA SALUD

Los estudios de economía de la salud tienen aplicación en cualquier situación que implique una elección entre alternativas y en la que se valore las consecuencias de las mismas sobre la salud y sobre los recursos¹⁰³.

1.12.1. Apoyo a la decisión clínica

Ayudan a estructurar de forma sistemática la información a considerar cuando se toma una decisión clínica.

La incertidumbre es parte intrínseca de la decisión clínica. Los clínicos con frecuencia tienen que tomar decisiones sin conocer con certeza cuales van a ser las consecuencias de su tratamiento. Aunque los clínicos aprenden a trabajar con incertidumbre, los análisis económicos les pueden ayudar a estructurar esta incertidumbre, las consecuencias de las mismas y sus probabilidades.

1.12.2. Apoyo a la distribución de recursos

En un contexto de limitación de recursos, donde el dinero gastado en un paciente no queda disponible para ser utilizado en otro paciente, es importante valorar con una misma unidad las posibles alternativas en las cuales se pueden invertir los recursos.

Por otro lado, si lo que se quiere hacer no es una distribución de un presupuesto, los resultados del análisis económico, por ejemplo expresados como coste/AVAC incremental, pueden ser utilizados para informar mejor al paciente o al equipo sanitario de forma concisa y resumida, para tener un valor que permite ver claramente si la medida merece ser adoptada o no.

1.12.3. Apoyo a la elaboración de protocolos y guías de práctica clínica

El objetivo de añadir datos económicos a las guías y protocolos clínicos es reducir el número de personas que reciben de forma inapropiada tratamientos y aumentar los efectos beneficiosos en poblaciones¹⁰⁴.

1.13. ANÁLISIS ECONÓMICO DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

El campo del trasplante de progenitores hematopoyéticos ha cambiado dramáticamente en los últimos veinte años. Los avances en este campo han conducido a mejores resultados y una mayor disponibilidad. El cálculo del gasto hospitalario de estos procedimientos es muy complejo y, a veces, es prácticamente imposible diferenciar completamente los diversos servicios que contribuyen al coste de determinadas actuaciones. En los hospitales se utiliza un número variadísimo de productos y hay una gran cantidad de proveedores, lo que dificulta enormemente el análisis de costes.

El primer estudio de coste del trasplante fue publicado en 1989 y en él se determinaba que, mientras que el trasplante alogénico de médula ósea era más costoso que la quimioterapia convencional, era más costo efectivo¹⁰⁵. La mayoría de los estudios publicados desde entonces limitan el estudio a costes directos médicos y, mientras algunos analizan la calidad de vida después del transplante, ninguno de ellos mide los costes médicos no directos. Los estudios suelen estar basados en muestras de población relativamente pequeñas que limitan el poder del análisis estadístico y hacen difícil la estratificación de los procedimientos.

JUSTIFICACIÓN

2. JUSTIFICACIÓN

En el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos convencional se administran dosis intensivas de quimioterapia y/o irradiación corporal total con el fin de erradicar la hematopoyesis del receptor, eliminando de este modo las células tumorales residuales e inmunosuprimiendo al receptor para garantizar el prendimiento de los nuevos progenitores hematopoyéticos. Los principales factores limitantes del trasplante alogénico son la mielosupresión y sus complicaciones asociadas: infecciones, hemorragias y la enfermedad injerto contra huésped. En la última década el efecto curativo de las altas dosis de quimioterapia que sustentaban los regímenes de acondicionamiento del TPH ha sido muy discutido. Actualmente, el efecto inmunoterápico del injerto del donante sobre el tumor, estrechamente vinculado a la enfermedad injerto contra huésped, se cree que es la base que sustenta el efecto curativo.

Con la finalidad de disminuir la mortalidad asociada al procedimiento y ampliar el número de pacientes candidatos a beneficiarse de un trasplante alogénico se han desarrollado formas de trasplante con una menor toxicidad:

- Trasplantes con nuevos protocolos de acondicionamiento de intensidad reducida. Su posible beneficio terapéutico se basa, más que en la quimioterapia o radioterapia administradas, en el efecto injerto contra tumor. Este efecto antitumoral forma parte de un efecto aloimmune general contra el receptor, el cual tiene particular actividad contra la linfhematopoyesis residual, a la que puede erradicar por completo.
- Trasplante hematopoyético con reducción de linfocitos T. Se consigue reducir significativamente la incidencia de la enfermedad injerto contra huésped, principal causa de morbi y mortalidad relacionada directamente con el alo-TPH, y se acompaña de infusión de linfocitos del donante como inmunoterapia adoptiva.

El progreso médico va ofreciendo continuamente nuevas posibilidades diagnósticas y terapéuticas a las que la sociedad difícilmente puede renunciar. La limitación presupuestaria ha centrado la atención en la provisión de una atención sanitaria más eficiente. Sin embargo, la organización hospitalaria pública, al ser una entidad sin

ánimo de lucro, no permite aplicar los mecanismos convencionales para la medida de la eficiencia de la empresa. Es preciso en estos casos crear instrumentos que permitan medir el producto hospitalario, explicar los factores que contribuyen a su coste y acercar la gestión a los agentes que pueden decidir el consumo de recursos.

En este contexto cobra gran relevancia el análisis de los costes del trasplante hematopoyético con técnicas de reducción leucocitaria e infusión de linfocitos del donante, que busca disminuir la incidencia de la enfermedad injerto contra huésped y conseguir un efecto curativo.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

Los objetivos de esta tesis doctoral son:

1. Analizar las características clínicas, la incidencia de la enfermedad injerto contra huésped y la supervivencia de los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos con técnicas de reducción leucocitaria.
2. Determinar los recursos económicos empleados.
3. Valorar el impacto económico de las diferentes variables mediante un análisis de coste-efectividad.

MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. CONDICIONES DEL ESTUDIO

El estudio fue retrospectivo. Se realizó en la Unidad de Trasplante Hematopoyético del Servicio de Onco-Hematología Pediátrica del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid, España. Esta Unidad atiende a pacientes afectos de patología oncohematológica en edad pediátrica. Es centro de referencia a nivel nacional, por lo que una parte importante de los pacientes procede de otras comunidades.

La sala consta de seis habitaciones individuales que cumplen las características de aislamiento invertido y presión positiva.

La plantilla asistencial de la Unidad está compuesta por tres médicos: un jefe de sección, un médico adjunto y un médico residente. Si bien estos médicos reparten su tiempo entre la unidad de hospitalización y la consulta médica. En cuanto al personal de enfermería, trabajan 13 enfermeras y 9 auxiliares de clínica que se distribuyen en tres turnos de trabajo para prestar cobertura ininterrumpida durante las 24 horas del día. Además, existe un médico adjunto de guardia localizado todos los días del año.

El número de trasplantes realizados ha ido creciendo progresivamente desde 17 trasplantes en 1993 a 48 trasplantes en 2006.

El estudio incluye a los pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica con selección de progenitores hematopoyéticos CD34⁺ y/o disminución de linfocitos T en el periodo comprendido entre junio de 2004 y marzo de 2006. Todos los pacientes, o en su caso los representantes legales, han firmado los documentos de consentimiento informado tanto para la movilización y obtención de progenitores hematopoyéticos como para el trasplante.

4.2. PACIENTES Y ENFERMEDAD

El estudio incluyó 32 trasplantes alogénicos llevados a cabo en 31 pacientes, ya que a un paciente se le realizaron dos trasplantes. La población estuvo formada por 17 niños y 15 niñas, con una mediana de 7 años de edad en el momento del trasplante. De los 32

pacientes de la muestra 27 (84,4 %) padecían una enfermedad maligna. Todos los pacientes tenían catéter venoso central.

4.3. VARIABLES ANALIZADAS

Se han estudiado un total de 66 variables clínico-diagnóstico-terapéuticas. De las variables con significado diagnóstico y terapéutico se han analizado sus costes económicos, utilizando como unidad monetaria el euro. Las variables estudiadas se listan a continuación:

Variables clínicas:

- Edad en el momento del trasplante (años).
- Sexo (femenino o masculino).
- Peso (kg).
- Diagnóstico.
- Fase de la enfermedad: primera remisión completa, segunda remisión completa, tercera remisión completa, enfermedad estable, recidiva refractaria).
- Fecha del diagnóstico.
- Escala de Lansky.
- Tipo de trasplante: familiar, no emparentado.
- Sexo del donante (femenino o masculino).
- Tipo de trasplante: idéntico, haplo idéntico, no idéntico con 1 – 3 diferencias antigénicas.
- Número de trasplante cronológico (nº).
- Compatibilidad donante-receptor – diferencias antigénicas donante-receptor (nº).
- Tipo de manipulación: selección de CD34+, disminución de linfocitos T o ambos.
- Acondicionamiento quimioterápico.
- Acondicionamiento de intensidad reducida (sí, no).
- Profilaxis EICH.
- Células CD34+/kg infundidas (nº).
- Factores de crecimiento postinfusión (sí, no).
- Injerto leucocitario ($>0,5 \times 10^9/L$).
- Injerto leucocitario ($>1 \times 10^9/L$).

- Injerto plaquetar ($> 20 \times 10^9/L$).
- Injerto plaquetar ($> 50 \times 10^9/L$).
- Injerto plaquetar ($> 100 \times 10^9/L$).
- Plaquetas siempre $> 100 \times 10^9/L$.
- Plaquetas $> 100 \times 10^9/L$ en el días + 100.
- Transfusiones de concentrado de hematíes (nº).
- Transfusiones de concentrado de de plaquetas de mezcla (pool) (nº).
- Transfusiones de concentrado de plaquetas de aféresis (nº).
- Transfusiones de plasma (nº).
- Empleo de factores de crecimiento postinfusión (sí, no).
- Dosis de los factores de crecimiento postinfusión (mcg/kg/día).
- Días en el ingreso del trasplante (nº).
- Ingresos en el periodo de seguimiento (nº).
- Días en cada ingreso (nº).
- Estudios de reconstitución inmune (nº).
- Estudios de quimerismo (nº).
- Estudios de biología molecular (nº).
- Fallo de injerto primario (sí, no).
- Fallo de injerto secundario (sí, no).
- EICH aguda (sí, no).
- Grado máximo de la EICH aguda (I, II, III, IV).
- EICH crónica (sí, no).
- EICH crónica (limitada, extensa).
- EICH refractaria a esteroides (sí, no).
- Recaída o progresión de la enfermedad postrasplante (sí, no).
- Tiempo para recaída (nº).
- Mortalidad peritrasplante (sí, no).
- Fecha de la muerte.
- Causa de la muerte (toxicidad, recaída).
- Remisión completa en la actualidad (sí, no).
- Fecha de recaída.
- Situación actual (vivo, fallecido).
- Días de seguimiento (nº).

Las variables clínico diagnósticas registradas en cada ingreso:

- Número de días (nº).
- Número de días en Cuidados Intensivos (nº).
- Días con tratamiento antibiótico (nº).
- Días con terapia antifúngica (nº).
- Fármacos antifúngicos.
- Factores de crecimiento (pegfilgrastim, filgrastim).
- Tratamiento inmunosupresor.
- Días con nutrición parenteral (nº).
- Analíticas (nº).
- Análisis microbiológicos (nº).
- Estudios de coagulación (nº).
- Determinación de niveles de ciclosporina (nº).
- Análisis de líquido cefalorraquídeo (nº).
- Análisis de médula ósea (nº).

Variables económicas (coste expresado en euros):

- Coste de los factores de crecimiento para la movilización de donantes familiares.
- Coste de la aféresis de los donantes familiares.
- Coste de la búsqueda de donantes.
- Coste de la obtención de aféresis de donantes provenientes de otros centros.
- Coste de la manipulación (selección de CD34+ y/o disminución de linfocitos T).
- Coste del acondicionamiento quimioterápico pretrasplante.
- Coste de las transfusiones de hematíes.
- Coste de las transfusiones de plaquetas de mezcla (pool).
- Coste de las transfusiones de plaquetas de aféresis.
- Coste de las transfusiones de plasma.
- Coste de los estudios de reconstitución inmune.
- Coste de los estudios de quimerismos.
- Costes de los estudios de biología molecular.

Las variables económicas registradas en cada ingreso (coste expresado en euros):

- Coste de la medicación.

- Coste de la quimioterapia.
- Coste de los factores de crecimiento.
- Coste del tratamiento inmunosupresor.
- Coste de la antibioterapia.
- Coste de los antifúngicos.
- Coste del tratamiento antiviral.
- Coste de la nutrición parenteral.
- Coste del factor VII activado.
- Coste de análisis clínicos.
- Coste de anatomía patológica.
- Coste de radiología.
- Costes de otras técnicas.
- Coste personal facultativo del Servicio de Onco-Hematología.
- Coste de la unidad de hospitalización del Servicio de Onco-Hematología.
- Coste personal facultativo del Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos.
- Coste de la unidad de hospitalización del Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos.

4.4. DEFINICIÓN DE PARÁMETROS Y VARIABLES

- Día 0: se considera el día de la infusión de los progenitores hematopoyéticos.
- Injerto leucocitario: el primer día de tres consecutivos con más de $0,5 \times 10^9$ neutrófilos/L en sangre periférica.
- Fallo de injerto primario: fallo para alcanzar el injerto leucocitario en los primeros 28 días postrasplante.
- Fallo de injerto secundario: injerto documentado que es seguido por neutropenia severa (neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/L$) en tres medidas consecutivas en distintos días o ausencia de células del donante en la médula o en sangre detectado por quimerismo.
- Injerto plaquetar $> 20 \times 10^9/L$: el primer día de siete días consecutivos con más de $20 \times 10^9/L$ sin soporte transfusional.
- Injerto plaquetar $> 50 \times 10^9/L$: el primer día de siete días consecutivos con más de dichas plaquetas sin soporte transfusional.

- Injerto plaquetar $> 100 \times 10^9/L$: el primer día de siete días consecutivos con más de dichas plaquetas sin soporte transfusional.
- Estancias en el ingreso del trasplante: número de días desde el ingreso para el acondicionamiento quimioterápico pretrasplante hasta el alta.
- Estancias en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos: número de días de hospitalización en dicha unidad.
- Coste: la medida en términos monetarios de los recursos sacrificados para conseguir un objetivo determinado.
- Escandallo: determinación del precio de coste de un ingreso con relación a los factores que lo integran.
- Coste de la unidad de hospitalización: incluye los costes de personal sanitario no facultativo, costes de funcionamiento, gastos intermedios y estructurales que se cargan al paciente mediante un criterio de imputación.
- Tiempo para recaída: número de días transcurridos desde el día 0 hasta la primera observación de cambios hematológicos o citogenéticos característicos de la recaída, evidencia de enfermedad molecular con tratamiento o cualquier tratamiento anticipado para la recaída. La recaída en el caso de la leucemia aguda fue descrita como $> 5\%$ de blastos en médula.
- Mortalidad peritrasplante: se considera cualquier causa de fallecimiento distinta a la recaída, secundaria al régimen de acondicionamiento o a complicaciones propias del procedimiento y ocurre en los primeros 100 días postrasplante.
- Días de muerte: número de días transcurridos desde el día 0 hasta el fallecimiento del paciente.

4.5. RECOGIDA DE DATOS

Todos los datos fueron recogidos y analizados por un mismo observador (doctorando) de modo retrospectivo.

Las **fechas de ingreso y alta** de los distintos pacientes se obtuvieron de la aplicación informática HIS[®] (Hospital Information System) de HP.

Los **datos demográficos y clínicos** se obtuvieron mediante las historias clínicas y los informes de alta. Estos últimos se encuentran registrados en la aplicación HP doctor[®]

versión 2.8.00, que permite que parte de la historia del paciente se encuentre archivada y accesible para todo el personal autorizado.

El **número y tipo de analíticas** realizadas por ingreso así como los **datos de costes**, con excepción de los costes de manipulación, costes del banco de sangre y costes de la Fundación José Carreras, se obtuvieron de la aplicación informática de contabilidad analítica SPIGA[®]. De cada ingreso se consiguió un escandallo detallado donde se desglosaba:

- Coste por fármacos.
 - Desglose por epígrafes contables.
- Coste por técnicas.
 - Coste Análisis Clínicos.
 - Coste Anatomía Patológica.
 - Coste Radiología.
 - Coste de otras técnicas.
- Coste por hospitalización.
 - Costes GFHs finales.
 - Costes GFHs intermedios.

Los datos en cuanto a transfusiones de concentrados de hematíes, plaquetas de mezcla (pool), plaquetas de aféresis y plasma se obtuvieron a través de la aplicación informática del Banco de Sangre, Delphyn[®].

La Fundación José Carreras proporcionó los gastos de las búsquedas realizadas así como del transporte de las aféresis.

Los costes del material de la manipulación y del material empleado para las aféresis a donantes familiares fueron proporcionados por el Servicio de Suministros del Hospital.

Toda la información acerca de la **farmacoterapia** (fármacos, unidades consumidas, duración en días de la terapia, precio medio unitario, coste total por fármaco, coste por grupo terapéutico y coste total de la farmacoterapia) administrada durante el ingreso hospitalario se obtuvo de la aplicación informática Landtools a través de un aplicativo desarrollado en el Servicio de Farmacia. En el caso del paciente externo se obtuvo la misma información del módulo del programa Landtools. El sistema de dispensación de

medicamentos en dosis unitarias que opera en el centro se estructura en torno al intercambio de cajetines individuales que contienen las dosis de medicamentos necesarias para cubrir 24 horas. La dispensación se gestiona a través de la aplicación Landtools, donde queda registrada la medicación que se dispensa a cada paciente concreto. La medicación no consumida es devuelta al Servicio de Farmacia y se contabiliza en dicha aplicación informática.

No se han aplicado tasas de descuento dado que todos los costes se producen en un periodo inferior a tres años.

Se diseñó una base de datos en el programa Microsoft Access donde se registraron las diferentes variables del estudio.

4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El estudio estadístico se realizó usando el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Services), versión 11 para Windows.

Las variables cuantitativas se expresaron como la media aritmética y su desviación estándar y como mediana cuando hay valores extremos. Para comprobar la significación estadística de las medias de las variables con distribución normal se realizó el test t de student. En los casos donde la distribución de la variable era asimétrica se comprobó la significación estadística mediante el test no paramétrico U de Mann Whitney. La comprobación de la normalidad se realizó aplicando el test de Shapiro Wilk. Se ha considerado que las diferencias eran estadísticamente significativas si $p \leq 0,05$.

Mediante el método de Kaplan-Meier con intervalos de confianza 95 % se realizó el estudio de supervivencia libre de eventos y la probabilidad de injerto.

4.7. PROCEDIMIENTO CLÍNICO DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

4.7.1. Fuente de progenitores. Aféresis.

La fuente de progenitores hematopoyéticos en todos los pacientes fue la sangre periférica movilizada.

En los donantes familiares la movilización se llevó a cabo con G-CSF vía subcutánea a dosis de 10 mcg/Kg/día durante cuatro días. Los donantes no emparentados fueron movilizados de acuerdo a los protocolos terapéuticos de cada centro.

Los donantes familiares adultos ingresaron durante el mismo día del procedimiento y la leucaféresis se realizó por acceso venoso periférico. Los donantes familiares pediátricos ingresaron 24 horas antes del procedimiento para canalización de acceso venoso central en cuidados intensivos pediátricos mediante protocolo de sedación con propofol y fentanilo¹⁰⁶.

Los progenitores hematopoyéticos de sangre periférica fueron recogidos mediante leucaféresis de grandes volúmenes el día 5 de movilización mediante separador celular Cobe Spectra (Cobe BCT, Lakewood, CO, USA).

Los productos de aféresis fueron analizados para subpoblaciones de progenitores hematopoyéticos CD34+, linfocitos T CD3+ y linfocitos B maduros CD20+ mediante citometría de flujo con el citómetro Epics Elite (Coulter Corporation, Hialeah, Florida, USA).

4.7.2. Manipulación de la aféresis

Las aféresis de los donantes familiares se realizaron en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús y fueron procesadas finalizada ésta. Las aféresis de los donantes no emparentados provenientes de otros centros se procesaron en las siguientes 24 horas, conservándose durante ese tiempo a temperatura ambiente.

Todo el procesamiento de manipulación de aféresis (lavados, marcajes, incubación) y hasta el proceso de selección o disminución fue realizado con las máximas medidas de esterilidad, en el interior de una cabina de flujo laminar tipo II (VBH 72 Compact E, Mazzo di Rho; Milán, Italia).

Para la selección de células CD34+ y la disminución de linfocitos T se utilizó la tecnología magnetic cell sorting “MACS” (Miltenyi Bistec, Germany) que permite la separación y selección de células mediante un campo magnético de alto gradiente, a través de un potente imán permanente y una columna de separación con una matriz ferromagnética.

El sistema cliniMACS utiliza la tecnología MACS permitiendo además su aplicación clínica. El CliniMACS System está compuesto de un instrumento controlado por ordenador (CliniMACS[®] plus Instrument), un software específico, un set de tubos estériles (CliniMACS Tubing Sets), un reactivo magnético estéril y un tampón estéril (CliniMACS PBS/EDTA Buffer).

Los componentes básicos del CliniMACS[®] plus instrument son un ordenador integrado, una unidad básica de separación magnética, una bomba peristáltica, un sensor de líquido y válvulas de estrangulamiento. El ordenador integrado controla todos los componentes electromecánicos del instrumento y guía el sistema para ejecutar los procesos. La unidad de separación magnética incorpora un imán permanente móvil y el soporte de la columna. Todo el proceso se realiza dentro de un sistema cerrado y estéril.

4.7.3. Evaluación clínica pre-trasplate

A los pacientes se les realizó historia clínica y examen clínico detallado. Se realizó hemograma y bioquímica general, estudio de coagulación completo y serología viral.

El estudio de la enfermedad de base en las leucemias incluía aspirado y/o biopsia de médula ósea con análisis morfológico, citometría de flujo, citogenética convencional, FISH y estudios moleculares.

Se determinó el estado general mediante la escala de Lansky así como la función cardíaca, pulmonar y renal y estado nutricional.

A los donantes se les realizaron exploraciones encaminadas a detectar cualquier contraindicación para la donación de sangre periférica. También se realizó hemograma, bioquímica y serología viral. Se estableció el grupo sanguíneo tanto del paciente como del donante.

4.7.4. Acondicionamiento

La fludarabina es la base de los nuevos protocolos de acondicionamiento de intensidad reducida. Se trata de un fármaco activo frente a las diferentes hemopatías malignas, con una función altamente inmunosupresora y una mínima toxicidad hematopoyética.

Fludarabina, melfalán:

Se utilizó la combinación fludarabina 30 mg/m²/día intravenosa en infusión de 15 minutos, durante 4 días los días -6, -5, -4, -3 y melfalán 120 mg/m² intravenoso en infusión de 15 minutos el día -2. En algunos casos el melfalán fue sustituido por busulfan oral 1 mg/kg/6h por 16 dosis.

El acondicionamiento con fludarabina y melfalán se empleó en los primeros trasplantes realizados y principalmente en las leucemias linfoblásticas.

Tiotepa, fludarabina, busulfan:

El acondicionamiento consistió en tiotepa 5 mg/Kg/día intravenosa durante dos días, fludarabina 30 mg/m² intravenoso durante 5 días y busulfan 4 mg/Kg/día intravenoso durante dos días u oral a 1 mg/kg/6h por 16 dosis.

El acondicionamiento con tiotepa, fludarabina y busulfán se utilizó en las leucemias mieloblásticas. Con el tiempo ha ido desplazando a otros acondicionamientos.

Tiotepa, busulfan, ciclofosfamida y timoglobulina:

Tiotepa 5 mg/Kg/día intravenosa durante dos días, busulfan oral 4 mg/Kg/día durante tres días, ciclofosfamida 60 mg/Kg/día intravenosa por un día y timoglobulina a 2 mg/Kg/día durante 3 días.

Fludarabina, ciclofosfamida y timoglobulina:

Fludarabina 30 mg/m² intravenosa durante 5 días, ciclofosfamida 20 mg/Kg/día intravenosa durante dos días, timoglobulina a 2 mg/Kg/día durante 4 días.

Fludarabina, busulfan y ciclofosfamida:

Fludarabina 30 mg/m² intravenosa durante 5 dosis, busulfan 0,8 mg/Kg/dosis intravenoso por 16 dosis y ciclofosfamida 60 mg/Kg/día intravenosa durante dos días.

Estos tres últimos acondicionamientos se emplearon fundamentalmente en patologías no hematológicas.

No se realizó profilaxis antibacteriana y antifúngica salvo profilaxis frente *Pneumocystis carinii* con trimetoprim-sulfametoxazol 5 mg/kg/día vía oral, comenzando al inicio del acondicionamiento hasta la infusión. La profilaxis frente al virus herpes simple y citomegalovirus (CMV) se realizó con aciclovir 500 mg/m² intravenoso diluido en infusión lenta desde el mismo día de inicio de tratamiento de acondicionamiento hasta el momento del injerto leucocitario. La profilaxis antiemética se realizó con ondansetrón 5 mg/m²/8h intravenoso.

La profilaxis farmacológica frente a la EICH se realizó con ciclosporina (1,5 mg/Kg/12 horas intravenoso) desde el día -1, metotrexate 15 mg/m² intravenoso los días +1 y metotrexate 10 mg/m² los días +3 y +6. Posteriormente se sustituyó la ciclosporina intravenosa por ciclosporina oral, manteniendo niveles en rango terapéutico (150-250ng/mL) disminuyendo a partir del día +30 hasta suspender la inmunosupresión alrededor del día +60 del trasplante si no se había presentado la ECIH.

4.7.5. Infusión

Se llevó a cabo a través de un catéter venoso central. Los pacientes fueron premedicados con difenhidramina iv (1 mg/kg), hidrocortisona iv (0,5 mg/kg) y metimazol (0,25 mg/kg). Posteriormente se infundió a caída libre el producto de selección o disminución.

4.7.6. Infusión retardada de linfocitos

Los días + 15, +30 y +60 se infundieron 5×10^4 células CD3+/kg de sus donantes.

En los pacientes con donante familiar, la ILD se realizó los días convenidos, mediante venopunción periférica y cuantificación del número de leucocitos y el porcentaje de la subpoblación CD 3+ por citometría de flujo en el analizador hematológico Advia 129 Hematology System (1999 Bayer Corporation®).

En los donantes no familiares, la ILD se realizó los días convenidos mediante infusión del producto obtenido en la bolsa de la fracción negativa el día de la manipulación, que fue congelado en viabilidad a -180°C en nitrógeno líquido con suero fisiológico, seroalbúmina humana 45 % y dimetilsulfóxido 10 %.

4.7.7. Terapia de soporte

Todos los pacientes fueron evaluados nutricionalmente y recibieron soporte nutricional por vía enteral o parenteral según la situación clínica.

Los hemoderivados administrados fueron previamente irradiados e infundidos a través de filtros desleucotizadores. Se transfundió concentrado de hematíes si la Hb era < 8 g/dL y concentrado de plaquetas cuando las plaquetas eran $< 20 \times 10^9/L$, según la situación clínica. Las plaquetas empleadas fueron preferentemente de aféresis.

Durante la fase de mielosupresión febril se administró antibioterapia intravenosa empírica de amplio espectro en monoterapia, realizándose las modificaciones pertinentes según la documentación clínica y microbiológica. Se estableció terapia empírica antifúngica cuando el paciente permanecía febril a pesar del tratamiento antibiótico después de 48 - 72 horas, existía sospecha clínica de fungemia o los controles de galactomanano eran positivos.

En caso de antigenemia CMV positiva se empezó terapia anticipada viral con ganciclovir o valganciclovir oral.

4.7.8. Tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped

Se inició tratamiento cuando el grado clínico fue igual o superior a II, mediante la administración de metilprednisolona iv a dosis de 2 mg/kg/día, manteniendo el tratamiento inmunosupresor de base. Si tras cinco días de tratamiento no se alcanzó ningún tipo de respuesta se consideró refractario a terapia esteroidea. Como tratamiento de segunda línea se empleó fotoféresis extracorpórea, dos sesiones a la semana, disminuyendo el tratamiento esteroideo en cuanto existía mejoría. Si el paciente no respondió a la fotoféresis en 1 – 2 semanas, se empleó micofenolato de mofetilo o etanercept en caso de EICH intestinal. En el caso de EICH dérmica se empleó tacrolimus tópico. Para la afectación hepática de la EICH se empleó ácido ursodesoxicólico a 10 – 15 mg/kg/día en 2 – 3 dosis. En caso de EICH intestinal se empleó octreótido.

4.7.9. Reconstitución inmunológica postrasplante en sangre periférica

Los días +15, +30, +60, +90, +120, +180 y posteriormente bimensualmente hasta el año postrasplante se realizaron estudio de subpoblaciones leucocitarias en sangre periférica mediante citometría de flujo. El número absoluto de las diferentes subpoblaciones leucocitarias se calculó mediante el producto del número de leucocitos totales medido en el analizador hematológico y el porcentaje de cada población evaluado por citometría de flujo.

4.7.10. Quimerismo hematopoyético postrasplante

Los días +15, +30, +60, +90, +120, +180 y posteriormente bimensualmente se realizó estudio de quimerismo en sangre periférica y médula ósea de células nucleadas totales y de subpoblaciones leucocitarias (CD3 y DC). Se separaron las células mediante la tecnología MACS con anticuerpos anti-CD3 con partículas superparamagnéticas de óxido de hierro (CD3 microbeads human) y el kit de enriquecimiento de células dendríticas (blood dendritic cell isolation kit II, human, Miltenyi, Bistec). Las muestras fueron enviadas al centro de transfusiones de la Comunidad de Madrid para el análisis del quimerismo hematopoyético mediante la amplificación de regiones variables por el número de repetición en tandem, Short Tandem Repeats (STR).

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. DESCRIPTIVO GLOBAL DE LA POBLACIÓN

5.1.1. Características epidemiológicas de los pacientes

El estudio incluye 32 trasplantes alogénicos llevados a cabo en 31 pacientes, ya que a un paciente se le realizaron dos trasplantes. Como se han distinguido dos episodios independientes para este paciente, a partir de ahora se considerará una muestra de 32 pacientes. La población de estudio está formada por 17 niños (53,1 %) y 15 niñas (46,9 %), razón varón/mujer 1,13, de edades comprendidas entre 6 meses y 18 años, con una mediana de 7 años de edad en el momento del trasplante. La mediana de la edad de los pacientes es de $7 \pm 5,27$ años (1 – 18 años). En cuanto al peso, la mediana es de $23,50 \pm 20,68$ Kg oscilando entre 6 y 71 Kg.

5.1.2. Características de la enfermedad

Las indicaciones de trasplante han sido leucemia linfoblástica aguda (LLA) en 13 pacientes (40,6 %), leucemia mieloblástica aguda (LMA) en 10 pacientes (31,3 %), anemia de Fanconi en 2 pacientes (6,3 %), linfoma no Hodgkin (LNH) en 1 paciente (3,1 %), mielofibrosis en 1 paciente (3,1 %), neuroblastoma en 1 paciente (3,1 %), rabdomiosarcoma en 1 paciente (3,1 %), sarcoma de Ewing en 1 paciente (3,1 %), síndrome de Hunter en 1 paciente (3,1 %) e inmunodeficiencia combinada severa de células T-NK - en 1 paciente (3,1 %).

De los 32 pacientes de la muestra 27 (84,4 %) padecían una enfermedad maligna. De ellos 13 (48,14 %) se encontraban en 1ª RC, 9 (33,3 %) en 2ª RC, 1 (3,7 %) en 3ª RC y 4 pacientes (14,8 %) en progresión en el momento del trasplante.

Las indicaciones de trasplante por diagnóstico y fase de la enfermedad (1ª RC, 2ª RC, 3ª RC y P) se reflejan en la tabla 1.

Tabla 1. Situación de la enfermedad en el trasplante

	1ª RC	2ª RC	3ª RC	P	Total
LLA	6 (46,15 %)	6 (46,15 %)	1 (7,69 %)		13
LMA	6 (60 %)	2 (20 %)		2 (20 %)	10
LNH		1 (100 %)			1
NB				1 (100 %)	1
RB	1 (100 %)				1
SE				1 (100 %)	1
Total	13 (48,15 %)	9 (33,33 %)	1 (3,70 %)	4 (14,81 %)	27

Cinco de los pacientes (15,63 %) habían sido sometidos con anterioridad a un trasplante de progenitores de células hematopoyéticas, mientras que para los 27 pacientes restantes (84,37 %) era el primer trasplante.

5.1.3. Situación clínica de los pacientes previa al trasplante

La evaluación de los pacientes previa al trasplante se realizó de acuerdo al estado de salud según la puntuación de la escala de Lansky. La puntuación en la escala de Lansky osciló entre 60 y 100. El 93,8 % (n=30) presentaba una puntuación mayor o igual a 80 y el 6,2 % (n=2) presentaba una puntuación entre 60 y 79.

Tabla 2. Variables cuantitativas en los pacientes

	Media	DS	Mediana
Edad (años)	31,25	20,685	23,50
Peso (Kg)	7,83	5,277	7,00

DS: desviación típica

Tabla 3. Variables cualitativas en los pacientes

		Frecuencia	%
Sexo	Mujer	15	46,9
	Varón	17	53,1
Enfermedad	Maligna	27	84,4
	No maligna	5	15,6
Enfermedad	LLA	13	40,6
	LMA	10	31,3
	Fanconi	2	6,3
	LNH	1	3,1
	NB	1	3,1
	RB	1	3,1
	SE	1	3,1
	Mielofibrosis	1	3,1
	Inmunodeficiencia	1	3,1
	Síndrome Hurler	1	3,1
Situación de la enfermedad	1ª RC	13	48,15
	2ª RC	9	33,33
	3ª RC	1	3,70
	P	4	14,81
Nº cronológico de trasplante	1º	27	84,37
	2º	5	15,63
Escala de Lansky	Alto	30	93,8
	Medio	2	6,2

5.2. DONANTES

La histocompatibilidad donante - receptor se determinó mediante métodos moleculares de alta resolución basados en técnicas de amplificación de secuencias del ácido desoxiribonucleico (ADN), mediante reacción en cadena de la polimerasa. Las secuencias analizadas comprendieron los dos alelos de los nucleótidos que codifican las proteínas del sistema HLA (A, B, C, DP, DQ, DRB1, DQB1).

5.2.1. Características de los donantes

Un total de 31 donantes sanos, 15 varones y 17 mujeres, relación varón/mujer = 0,88 fueron movilizados para leucaféresis y selección de progenitores hematopoyéticos CD34 +. Un total de 22 donantes (68,8 %) fueron familiares y 10 donantes (31,3 %) fueron no emparentados.

5.2.2. Paridad HLA donante – receptor.

Un total de 15 donantes (46,88 %) fueron HLA idénticos con los pacientes, 9 familiares (60 %) y 6 no familiares (40 %).

De los 17 donantes no idénticos, 13 (76,47 %) eran familiares y 4 (23,53 %) no familiares:

- 7 donantes (21,88 %) familiares fueron haplo idénticos.
- 7 donantes (21,88 %) presentaban 1 diferencia: 4 donantes familiares y 3 donantes no emparentados.
- 2 donantes familiares (6,25 %) presentaban 2 diferencias.
- 1 paciente no emparentado (3,12 %) presentaba 1 diferencia.

5.2.3. Diferencias en el sexo

Un total de 16 donantes (50 %) presentaban diferencia en cuanto al sexo respecto a su receptor.

Tabla 4. Variables cualitativas en los donantes

	Media	Frecuencia	%
Sexo	Varones	15	46,78
	Mujeres	17	53,12
Diferencia de sexo donante/receptor	Sí	16	50
	No	16	50
Diferencias HLA donante/receptor	0	15	46,88
	1	7	21,87
	2	2	6,25
	3	1	3,12
	6	7	21,88

Tabla 5. Características de los donantes (global)

Número de donantes	32
Sexo (hombre/mujer)	15/17
Tipo de TPH	
Familiar/no relacionado	22/10
Familiar HLA idéntico	9
Familiar 1 diferencia antigénica	4
Familiar 2 diferencias antigénicas	2
Familiar haploidéntico	7
No emparentado HLA idéntico	6
No emparentado 1 diferencia antigénica	3
No emparentado 3 diferencias antigénicas	1
Diferencia de sexo donante/receptor	16
Donante hombre/receptor mujer	7
Donante mujer/receptor hombre	9

5.3. ANÁLISIS DEL PROCEDIMIENTO

5.3.1. Movilización

La fuente de progenitores hematopoyéticos en todos los pacientes fue la sangre periférica movilizada.

En los donantes familiares la movilización se llevó a cabo con G-CSF vía subcutánea a dosis de 10 mcg/Kg/día durante cuatro días. Los donantes no emparentados fueron movilizados de acuerdo a los protocolos terapéuticos de cada centro.

5.3.2. Manipulación

De los pacientes, 22 pacientes (68,75 %) han sido sometidos a un TPH con selección de CD34+, mientras que 5 pacientes (15,63 %) han sido sometidos a un TPH con disminución de CD3/CD19 y 5 pacientes (15,63 %) han sido sometidos a un TPH con selección de CD34 y disminución de CD3/CD19.

5.3.3. Acondicionamiento

En 31 TPH (96,87 %) el acondicionamiento fue de intensidad reducida. En 17 pacientes (54,85 %) el acondicionamiento consistió en la combinación fludarabina 30 mg/m²/día intravenosa en infusión de 15 minutos, durante 4 días los días -6, -5, -4, -3 y melfalán 120 mg/m² intravenoso en infusión de 15 minutos el día -2. En 2 pacientes (6,45 %) el melfalán fue sustituido por busulfan oral 1 mg/kg/6h por 16 dosis. En 8 pacientes (25,81 %) el acondicionamiento consistió en tiotepa 5 mg/Kg/día intravenosa durante dos días, busulfan 4 mg/Kg/día intravenoso durante dos días y fludarabina 30 mg/m² intravenoso durante 5 días. En uno de estos 8 pacientes el busulfan fue sustituido por busulfan oral 1 mg/kg/6h por 16 dosis.

En 1 paciente (3,23 %) el acondicionamiento consistió en tiotepa 5 mg/Kg/día intravenosa por dos días, busulfan oral 4 mg/Kg/día por tres días, ciclofosfamida 60 mg/Kg/día intravenosa por un día y timoglobulina a 2 mg/Kg/día por 3 días.

En 1 paciente (3,23 %) el acondicionamiento consistió en fludarabina 30 mg/m² intravenosa por 5 días, ciclofosfamida 20 mg/Kg/día intravenosa por dos días, timoglobulina a 2 mg/Kg/día por 4 días.

En 1 pacientes (3,23 %) el acondicionamiento consistió en fludarabina 30 mg/m² por 4 dosis, busulfan 0,8 mg/Kg/dosis intravenoso por 16 dosis y ciclofosfamida 60 mg/Kg/día intravenosa por dos días.

Sólo en un paciente (3,12%) el acondicionamiento quimioterápico pretrasplante fue mieloablativo y consistió en fludarabina 30 mg/m² por 5 dosis, busulfan 0,8 mg/Kg/dosis intravenoso por 16 dosis y ciclofosfamida 60 mg/Kg/día intravenosa por dos días.

Tabla 6. Acondicionamiento quimioterápico pretrasplante

	Frecuencia	%
Mieloablativo	1	3,12
Flu-bu-cy	1	100
Intensidad reducida	31	96,87
Flu-mel	17	54,84
Flu-bu	2	6,45
Flu-bu-cy	2	6,45
Flu-bu-tio	8	25,81
Tio-bu-cy-timoglobulina	1	3,23
Flu-cy-timoglobulina	1	3,23

Flu: flucitosina, bu: busulfan, cy: ciclofosfamida, mel: melfalan, tio: tiotepa.

En 14 pacientes (43,75 %) se empleó busulfan en el acondicionamiento. En 10 pacientes (71,43 %) el busulfan se administró por vía intravenosa mientras que en 4 pacientes (28,57 %) se administró por vía oral.

La profilaxis antibiótica frente *Pneumocystis carinii* se realizó con trimetoprim-sulfametoxazol 4/10 mg/kg/12h vía oral, comenzando al inicio del acondicionamiento hasta el día 21 postrasplante. La profilaxis frente al virus herpes simple y citomegalovirus se realizó con aciclovir 500 mg/m² intravenoso diluido en infusión lenta desde el mismo día de inicio de tratamiento de acondicionamiento hasta el momento del injerto leucocitario. La profilaxis antiemética se realizó con ondansetrón 5 mg/m²/8h intravenoso.

La profilaxis farmacológica frente a la EICH se realizó con ciclosporina (1,5 mg/Kg/día intravenoso) desde el día -1 y metotrexate 10 mg/m² intravenoso los días +1, +3, +6 y +11. Posteriormente se sustituyó la ciclosporina intravenosa por ciclosporina oral,

manteniendo niveles en rango terapéutico (150-250ng/mL) disminuyendo a partir del día +30 hasta suspender la inmunosupresión alrededor del día +60 del trasplante.

5.3.4. Características del procedimiento

Se infundieron en cada paciente una media de $9,726 \times 10^6$ CD34+/Kg (1,3 – 47,7). En 22 pacientes (68,75 %) se infundieron más de 5×10^6 CD34+/Kg y en 10 pacientes (31,25 %) menos de 5×10^6 CD34+/Kg.

Tabla 7. CD34 x10⁶/Kg infundidas

	Media	Mediana	DS	Mínimo	Máximo
CD34+x10 ⁶ /Kg	9,726	6,2	10,019	1,3	47,7

En función de la manipulación, en los pacientes sometidos a trasplante con disminución de linfocitos T se infundió una mediana de $5,5 \times 10^6$ CD34+/Kg (2,5 – 22,1) frente a $6,55 \times 10^6$ CD34+/Kg (1,3 – 47,7) en los pacientes sometidos a trasplante con selección de CD34+. La diferencia no es estadísticamente significativa ($p = 0,795$; test de Mann Withney).

En 4 de los pacientes (12,5 %) se emplearon 2 infusiones.

5.4. TRATAMIENTO DE SOPORTE

5.4.1. Factores de crecimiento post infusión

En 11 pacientes (34,37 %) se administraron factores de crecimiento postinfusión a dosis entre 10 y 12 mcg/Kg/día (media 10,82 mcg/Kg/día). Cuando se separan las necesidades de factores de crecimiento en función de los progenitores infundidos, en el grupo con $\geq 5 \times 10^6$ CD34+/Kg el 31,8 % de los pacientes recibió factores de crecimiento, mientras que en el grupo con $< 5,5 \times 10^6$ CD34+/Kg el 40 % de los pacientes recibió factores de crecimiento.

En función del tipo de trasplante, el 33,3% de los idénticos necesitó factores de crecimiento, frente al 30% de los no idénticos (1 - 3 diferencias antigénicas) y el 42,9 % de los haplo idénticos.

En función del tipo de manipulación, el 36 % de los pacientes sometidos a TPH con selección de CD34+ necesitó factores de crecimiento y el 30 % de los pacientes sometidos a TPH con disminución de linfocitos T necesitó factores de crecimiento.

5.4.2. Transfusión de hemoderivados

Sólo un paciente no precisó concentrado de hematíes, siendo la media de transfusiones de concentrado de hematíes de $13,45 \pm 21,21$ (mediana 6). 18 (56,25%) pacientes precisaron transfusiones de plaquetas de mezcla (pool), siendo la media de transfusiones de $7 \pm 7,631$ (mediana 4) y 30 pacientes (94 %) necesitaron transfusiones de plaquetas de aféresis, siendo la media de $15,17 \pm 39,450$ (mediana 8). 24 pacientes (75 %) recibieron transfusiones de plasma, con una media de $13,5 \pm 16,793$ (mediana 8).

Cuando se separan las necesidades de hemoderivados en función de los progenitores infundidos, en el grupo de $< 5 \times 10^6$ CD34+/Kg el porcentaje de pacientes que necesitó transfusiones de hematíes, plaquetas de mezcla (pool), plaquetas de aféresis y plasma fue, respectivamente, de 90 %, 70 %, 0 % y 10 % frente a 100 %, 50 %, 90,9 % y 31,82 % en los pacientes de $\geq 5 \times 10^6$ CD34+/Kg.

Tabla 8. Requerimientos transfusionales en los pacientes de $< 5 \times 10^6$ CD34+/Kg

	N		Media	Mediana	DS	Mínimo	Máximo
	Válidos	Sin requerimientos					
Hematíes	9	1	19,67	5,00	36,180	3	115
Plaquetas pool	7	3	7,14	2,00	10,854	1	31
Plaquetas aféresis	10	0	7,40	5,00	7,545	1	26
Plasma	1	9	6,00	6,00		6	6

Tabla 9. Requerimientos transfusionales en los pacientes de $\geq 5 \times 10^6$ CD34+/Kg

	N		Media	Mediana	DS	Mínimo	Máximo
	Válidos	Sin requerimientos					
Hematíes	22	0	10,91	6,00	10,989	1	35
Plaquetas pool	11	11	6,91	5,00	5,319	1	18
Plaquetas aféresis	20	2	19,05	4,00	47,967	1	216
Plasma	7	15	14,57	10,00	17,841	1	53

En función del tipo de manipulación, en los pacientes sometidos a trasplante con disminución de CD3/CD19, el porcentaje de pacientes que necesitó transfusiones de hematíes, plaquetas de mezcla (pool), plaquetas de aféresis y plasma fue de 90 %, 90 %, 100 % y 40 % frente a 100 %, 40,91 %, 90,91 % y 18,18 % en los pacientes sometidos a trasplante con selección de CD34+.

Tabla 10. Requerimientos transfusionales en los pacientes de sometidos a trasplante con disminución de linfocitos T

	N		Media	Mediana	DS	Mínimo	Máximo
	Válidos	Sin requerimientos					
Hematíes	9	1	18,11	20,00	10,752	5	35
Plaquetas pool	9	1	6,78	7,00	3,930	2	12
Plaquetas aféresis	10	0	31,90	7,50	66,556	1	216
Plasma	4	6	17,75	7,50	23,684	3	53

Tabla 11. Requerimientos transfusionales en los pacientes de sometidos a trasplante con selección de CD34+

	N		Media	Mediana	DS	Mínimo	Máximo
	Válidos	Sin requerimientos					
Hematíes	22	0	11,55	5,00	24,199	1	115
Plaquetas pool	9	13	7,22	3,00	10,402	1	31
Plaquetas aféresis	20	2	6,80	4,00	7,488	1	26
Plasma	4	18	9,25	10,00	6,994	1	16

5.4.3. Antibioterapia

Todos los pacientes recibieron tratamiento antibiótico. La media de los días de administración fue de $35,5 \pm 22,58$. El intervalo osciló entre 8 y 96 días. Los pacientes que recibieron $< 5 \times 10^6$ CD34+/Kg tuvieron una media de $36,90 \pm 21,18$ días de tratamiento antibiótico frente a los pacientes que recibieron $\geq 5 \times 10^6$ CD34+/Kg que tuvieron una media de $34,86 \pm 23,64$ días, no siendo estadísticamente significativa la diferencia ($p = 0,818$).

Dentro del grupo de los pacientes sometidos a TPH con selección de CD34+ la media de los días con antibioterapia fue de $30,45 \pm 18,83$, frente a $46,60 \pm 27,02$ días en el grupo de pacientes sometidos a TPH con disminución de CD3/CD19. La diferencia de medias no es estadísticamente significativa ($p = 0,06$).

En el ingreso del trasplante la media de los días con tratamiento antibiótico fue de $21,84 \pm 18,59$ días (8 – 96). Los pacientes que recibieron $< 5 \times 10^6$ CD34+/Kg tuvieron una media de $20,50 \pm 13,71$ días de tratamiento antibiótico, frente a los pacientes que recibieron $\geq 5 \times 10^6$ CD34+/Kg que tuvieron una media de $22,45 \pm 20,70$ días. La diferencia no es estadísticamente significativa ($p = 0,646$; prueba de Mann-Whitney). Dentro del grupo de los pacientes sometidos a TPH con selección de CD34+ la media de los días con antibioterapia fue de $15,32 \pm 5,93$ frente a $36,20 \pm 27,84$ días en el grupo de pacientes sometidos a TPH con disminución de CD3/CD19. La diferencia de medias es estadísticamente significativa ($p = 0,042$).

5.4.4. Tratamiento antifúngico

El 90,62 % de los pacientes recibió tratamiento antifúngico. Dos pacientes (6,25%) continuaron el tratamiento antifúngico al alta como pacientes externos. La media de los días de administración fue de $27,97 \pm 31,636$. El intervalo osciló entre 1 y 136 días. El 100 % de los pacientes que recibieron $< 5 \times 10^6$ CD34+/Kg necesitó tratamiento antifúngico, con una media de $21,10 \pm 18,35$ días, mientras que el 86,36 % de los pacientes que recibieron $\geq 5 \times 10^6$ CD34+/Kg necesitó tratamiento antifúngico (media de $25,26 \pm 24,45$ días). La diferencia de medias no es estadísticamente significativa ($p=0,641$).

El 90,9 % de los pacientes sometidos a un trasplante con selección de CD34+ recibió tratamiento antifúngico en algún momento del periodo de seguimiento frente al 90 % de los pacientes sometidos a trasplante con disminución de linfocitos T. Dentro del grupo de selección de CD34+ la media de días de tratamiento antifúngico fue de $18,55 \pm 15,52$, frente a $35,56 \pm 30,67$ días en los trasplantes con disminución de linfocitos T. La diferencia de medias no es estadísticamente significativa ($p = 0,147$).

En cuanto al empleo de antifúngicos en el ingreso del trasplante, 9 pacientes (28,12 %) no recibieron antifúngicos. 15 pacientes (46,87 %) recibieron tratamiento empírico con anfotericina complejo liposomal, 2 pacientes (6,25 %) recibieron profilaxis secundaria con voriconazol. El tratamiento anticipado se administró en 4 pacientes; uno de ellos (3,12%) inició tratamiento con anfotericina complejo liposomal al que posteriormente se añadió voriconazol; dos pacientes (6,25%) iniciaron tratamiento con anfotericina liposomal que posteriormente se cambió a voriconazol; un paciente (3,12 %) inició tratamiento con anfotericina liposomal que posteriormente se cambió a voriconazol más caspofungina. Un paciente (3,12 %) inició tratamiento con voriconazol continuó con anfotericina liposomal para después volver a cambiar a voriconazol.

El 80 % de los pacientes que recibieron $< 5 \times 10^6$ CD34+/Kg recibieron antifúngicos en el ingreso del trasplante, con una media de $16,88 \pm 14,73$ días, mientras que el 68,18 % de los pacientes que recibieron $\geq 5 \times 10^6$ CD34+/Kg recibieron antifúngicos, con una media de $19,27 \pm 25,08$ días. La diferencia no es estadísticamente significativa ($p = 0,466$; test de Mann Whitney).

El 72,73 % los pacientes sometidos a un trasplante con selección de CD34+ recibió tratamiento antifúngico en algún momento del periodo de seguimiento mientras que el 70 % de los pacientes sometidos a trasplante con disminución de linfocitos recibió tratamiento antifúngico. Dentro del grupo de selección la media de días de tratamiento antifúngico fue de $10 \pm 6,67$, frente a $37,71 \pm 31,48$ días en los trasplantes con disminución de linfocitos T. La diferencia de medias no es estadísticamente significativa ($p = 0,059$).

5.4.5. Tratamiento antiviral

23 pacientes (71,875%) necesitaron tratamiento con antivirales. Dos de ellos continuaron tratamiento como paciente externo con valganciclovir.

5.4.6. Tratamiento inmunosupresor

En 31 pacientes (96,87 %) la profilaxis farmacológica frente a la EICH se realizó con ciclosporina (1,5 mg/Kg/día intravenoso) desde el día -1 y metotrexate 10 mg/m² intravenoso los días +1, +3, +6 y +11. En un paciente (3,12 %) la profilaxis se realizó con ciclosporina (1,5 mg/Kg/día intravenoso).

Once pacientes (34,37%) presentaron EICH. En 5 (45,45 %) de ellos era refractaria al tratamiento con corticoides.

Tabla 12. Tratamiento inmunopresor en EICH refractario al tratamiento con corticoides

	Frecuencia	%
MFM	1	20
MFM + etanercept	1	20
MFM + etanercept + rituximab	1	20
Etanercept	1	20
MFM + etanercept + daclizumab	1	20

MFM: Micofenolato de mofetilo

Uno de los pacientes requirió tratamiento con octreotido y mesalazina oral ante una colitis eosinofílica compatible con EICH.

5.4.7. Tratamiento con factor VII activado

Un paciente (3,12%) requirió tratamiento con factor VII activado. El paciente presentó una hemorragia pulmonar que originó su ingreso en CIP, requiriendo ventilación mecánica. Fue tratado con factor VII activado, corticoides 20 mg/Kg/día y dos dosis de etanercept. La evolución fue favorable con remisión de la asistencia respiratoria y extubación al décimo día.

5.4.8. Tratamiento con nutrición parenteral

Precisaron nutrición parenteral 28 pacientes (87,5 %), siendo el tiempo medio de $26,93 \pm 16,715$ días. Los pacientes que recibieron $< 5 \times 10^6$ CD34+/Kg tuvieron una media de $28,42 \pm 19,44$ días frente a los pacientes que recibieron $\geq 5 \times 10^6$ CD34+/Kg que tuvieron una media de $23,78 \pm 8,76$ días. La diferencia no es estadísticamente significativa ($p = 0,962$; test de Mann Whitney). Los pacientes sometidos a TPH con selección de CD34+ tuvieron una media de $22,40 \pm 11,25$ días frente a los pacientes sometidos a TPH con disminución de linfocitos T que tuvieron una media de $38,25 \pm 23$ días. La diferencia es estadísticamente significativa ($p = 0,043$; test de Mann Whitney).

En el ingreso del trasplante 27 pacientes (84,37 %) precisaron nutrición parenteral, siendo el tiempo medio de $24,26 \pm 16,05$ días. Los pacientes que recibieron $< 5 \times 10^6$ CD34+/Kg tuvieron una media de $22,88 \pm 9,746$ días frente a los pacientes que recibieron $\geq 5 \times 10^6$ CD34+/Kg que tuvieron una media de $24,84 \pm 18,276$ días. La diferencia no es estadísticamente significativa ($p = 0,815$; test de Mann Whitney). Los pacientes sometidos a TPH con selección de CD34+ tuvieron una media de $19,10 \pm 7,35$ días frente a los pacientes sometidos a TPH con disminución de linfocitos T que tuvieron una media de $39 \pm 24,56$ días. La diferencia es estadísticamente significativa ($p = 0,011$; test de Mann Whitney).

5.5. PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS

5.5.1. Analíticas

La media de analíticas realizadas fue de $41,28 \pm 24,59$, oscilando entre 11 y 91. La media de analíticas realizadas en los pacientes que recibieron $< 5 \times 10^6$ CD34+/Kg fue de $46,30 \pm 26$ frente a $39 \pm 24,194$ en los pacientes que recibieron $\geq 5 \times 10^6$ CD34+/Kg ($p = 0,41$). Los pacientes sometidos a TPH con selección de CD34+ tuvieron una media de $37,55 \pm 21,177$ frente a los pacientes sometidos a TPH con disminución de linfocitos T que tuvieron una media de $49,50 \pm 30,453$. La diferencia no es estadísticamente significativa ($p = 0,345$; test de Mann Whitney).

Dentro del grupo de pacientes que recibieron $< 5 \times 10^6$ CD34+/Kg se les realizaron cultivos al 100 % y la media fue de $18,20 \pm 13,50$. En los pacientes que recibieron $\geq 5 \times 10^6$ CD34+/Kg se les realizaron cultivos al 90,9 % y la media fue de $20,45 \pm 22,19$ ($p = 0,562$). A los pacientes sometidos a TPH con selección de CD34+ se les realizaron una media de $14,91 \pm 13,68$ cultivos frente a los pacientes sometidos a TPH con disminución de linfocitos T que se les realizaron una media de $30,40 \pm 26,759$ cultivos. La diferencia no es estadísticamente significativa ($p = 0,092$; test de Mann Whitney).

Tabla 13. Análisis clínicos

	N	Media	DS	Mínimo	Máximo
Analíticas	32	41,28	24,591	11	91
Análisis microbiológicos	32	19,75	19,694	0	82
Estudios coagulación	32	5,66	6,343	0	22
Niveles de ciclosporina	32	5,34	3,686	1	19
LCR	32	0,78	0,906	0	4
Médula	32	4,72	14,726	0	82

5.5.2. ESTUDIO DE SUBPOBLACIONES LEUCOCITARIAS, ESTUDIOS DE QUIMERISMO Y ESTUDIOS DE BIOLOGÍA MOLECULAR

La media de estudios de subpoblaciones leucocitarias realizados fue de $8,76 \pm 5,72$ oscilando entre 0 y 27. La media de estudios de quimerismo realizados fue de $11,81 \pm 7,296$ oscilando entre 0 y 27. La media de estudios de biología molecular fue de $1,46 \pm 2,3$ oscilando entre 0 y 9.

Tabla 14. Estudios de subpoblaciones leucocitarias, quimerismo y biología molecular

	N	Media	DS	Mínimo	Máximo
Estudios de subpoblaciones leucocitarias	25	8,76	5,725	0	27
Estudios de quimerismo	27	11,81	7,296	0	27
Estudios de biología molecular	26	1,46	2,302	0	9

5.6. RESULTADOS CLÍNICOS

El periodo de seguimiento, si el paciente continúa en remisión completa, es de 365 días contados desde el día del trasplante. Si el paciente experimenta un fallo de injerto por lo que requiere un segundo trasplante, recae o muere antes de los primeros 365 días el periodo de seguimiento es hasta dicho evento. La media de días de seguimiento ha sido de 210,41 días (10-365) con una media de 2,69 ingresos por paciente.

Tabla 15. Número de ingresos

Número de ingresos	Frecuencia	%
1	8	25
2	11	34,375
3	4	12,5
4	5	15,625
5	2	6,25
6	1	3,125
8	1	3,125

La mediana de tiempo de ingreso hospitalario desde el comienzo del acondicionamiento hasta el momento del alta fue de 24 días (15-95). En el periodo de seguimiento la media de tiempo de ingreso fue de $47,5 \pm 22,89$ días (mediana 44,50). Sólo 2 pacientes tuvieron días de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

5.6.1. Cinética del injerto

Sólo 1 paciente (3,12 %) no alcanzó injerto leucocitario. El paciente presentó fallo de injerto primario y falleció en el día +19 postrasplante.

Se pueden diferenciar dos grupos según el número de células CD34+ infundidas sea $< 5 \times 10^6$ o $\geq 5 \times 10^6$ /kg. Los pacientes con $< 5 \times 10^6$ /kg de células CD 34+ infundidas presentaban una mediana de injerto leucocitario de 14 días (entre 11 y 15 días) frente a 12,5 días (entre 9 y 27 días) del grupo $\geq 5 \times 10^6$ /kg de células CD34+ infundidas. La diferencia no estadísticamente significativa.

Tabla 16. Datos del injerto leucocitario y plaquetar

	N		Media	Mediana	DS	Mínimo	Máximo
	Alcanza injerto	No alcanza injerto					
Injerto leucocitario $> 0,5 \times 10^9/L$	31	1	13,23	13,00	3,304	9	27
Injerto leucocitario $> 1 \times 10^9/L$	30	2	18,10	14,50	17,494	9	108
Injerto plaquetar $> 20 \times 10^9/L$	25	7	14,32	14,00	4,767	8	28
Injerto plaquetar $> 50 \times 10^9/L$	24	8	20,17	17,00	9,508	9	42
Injerto plaquetar $> 100 \times 10^9/L$	21	11	33,52	22,00	24,266	9	100

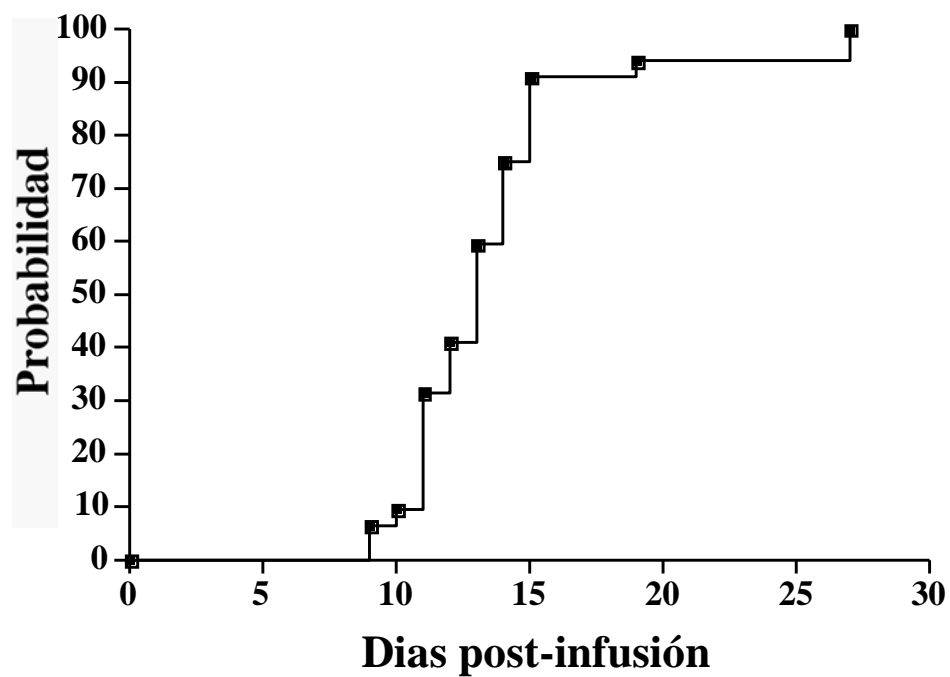
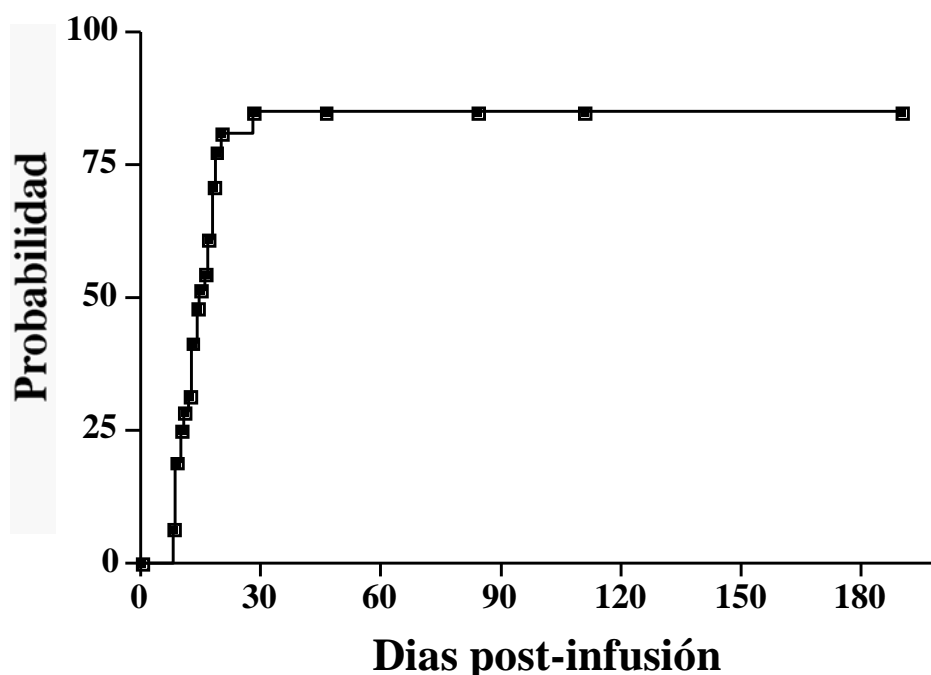
Figura 1. Injerto de neutrófilos ($> 0,5 \times 10^9/L$)

Figura 2. Injerto plaquetar ($> 20 \times 10^9/L$)

5.6.2. Fallo de injerto

Un paciente (3,13 %) tuvo fallo de injerto primario y diez pacientes (31,3 %) tuvieron fallo de injerto secundario. El 70 % de los pacientes sometidos a TPH de donante no emparentado experimentaron un fallo de injerto secundario, mientras que esta cifra se reduce al 13,64 % en los TPH de donante familiar. El 30 % de los pacientes sometidos a un TPH con disminución de linfocitos T presentó un fallo de injerto secundario frente a un 31,82 % de los pacientes sometidos a TPH con selección de CD34.

De los diez pacientes que tuvieron un fallo de injerto secundario sólo tres de ellos requirieron un segundo trasplante.

5.6.3. EICH aguda

Diez pacientes (31,3 %) presentaron EICH aguda. En cuatro casos (49 %) era de grado I. La EICH era refractaria a esteroides en 5 pacientes (50 %).

Tabla 17. Frecuencia de aparición de EICH

Grado máximo	Frecuencia	%
I	4	40,0
II	2	20,0
III	2	20,0
IV	2	20,0
Total	10	100,0

EL 22,72 % de los pacientes sometidos a TPH con selección de CD34 presentaron EICH aguda frente al 50% de los pacientes sometidos a TPH con disminución de linfocitos T.

5.6.4. EICH crónica

Cinco pacientes presentaron EICH crónica. Considerando que fueron 22 los pacientes evaluables – 19 TPH con selección de CD34+ y 3 TPH con disminución de linfocitos T - (pacientes injertados que vivieron más de 100 días postrasplante sin recaída), el porcentaje de pacientes con EICH crónica fue del 23 % (5 de 22). En cuatro casos (80 %) se trataba de EICH extenso. La EICH era refractaria a esteroides en dos pacientes (40 %).

El 21 % de los pacientes sometidos a TPH con selección de CD34+ presentaron EICH crónica frente al 33 % de los pacientes sometidos a TPH con disminución de linfocitos T.

5.6.5. Síndrome linfoproliferativo

Dos pacientes (6,25 %) presentaron un síndrome linfoproliferativo que fue tratado con rituximab.

5.6.6. Recaída o progresión de la enfermedad

Hasta marzo de 2007 y tras una mediana de seguimiento para el evento recaída/progresión de la enfermedad postrasplante de 601 días, 10 pacientes (31,25 %) se mantienen vivos y sin enfermedad. Durante este tiempo se objetivaron 14 recaídas (43,75 %).

Tabla 18. Diagnóstico y tipo de trasplante de los pacientes que recayeron

Diagnóstico (fase)	Tipo de trasplante		Nº trasplante	Nº pacientes
LMA (1 RC)	no emparentado	no idéntico	1	1
LMA (1 RC)	no emparentado	idéntico	1	1
LMA (1 RC)	familiar	idéntico	1	1
LMA (2 RC)	familiar	no idéntico	1	1
LMA (P)	no emparentado	no idéntico	1	1
LMA (P)	familiar	haploidéntico	1	1
LNH 2 (RC)	familiar	idéntico	1	1
LLA (1 RC)	familiar	idéntico	1	1
LLA (2 RC)	familiar	idéntico	2	1
LLA (2 RC)	no emparentado	idéntico	1	1
LLA (2 RC)	familiar	haploidéntico	1	1
LLA (3 RC)	familiar	no idéntico	1	1
NEUROBLASTOMA (P)	familiar	haploidéntico	1	1
RABDOMIOSARCOMA (1RC)	familiar	haploidéntico	1	1
SARCOMA DE EWING (P)	familiar	haploidéntico	1	1
SINDROME DE HURLER	no emparentado	idéntico	1	1

5.6.7. Mortalidad peritrasplante

La mortalidad peritrasplante fue del 6,25 % (2 pacientes). La muerte de uno de los pacientes se relacionó con la EICH grado IV que presentó. El otro paciente sufrió un shock séptico refractario en el día + 10.

La mortalidad peritrasplante según el tipo de manipulación fue del 4,55 % para la selección de CD34+ y del 10 % para la disminución de linfocitos T.

Según el número de CD34+/Kg infundidas la mortalidad la mortalidad peritrasplante fue de 0 % para los pacientes con $< 5 \times 10^6/\text{kg}$ de células CD 34+ infundidas y de 9,10 % para los pacientes con $\geq 5 \times 10^6/\text{kg}$ de células CD 34+ infundidas.

5.6.8. Mortalidad, muerte tóxica y supervivencia global

Hasta marzo 2007 y tras una mediana de seguimiento para el evento muerte de 601 días, fallecieron 18 pacientes (58,06 %). En el primer año de seguimiento fallecieron 13 pacientes (41,94 %).

La mortalidad según la disparidad antigénica fue del 57,1 % para los que recibieron un trasplante idéntico, 62,5 % para los pacientes que recibieron un trasplante haploidéntico y 40 % para los no idénticos (1 - 3 diferencias antigénicas).

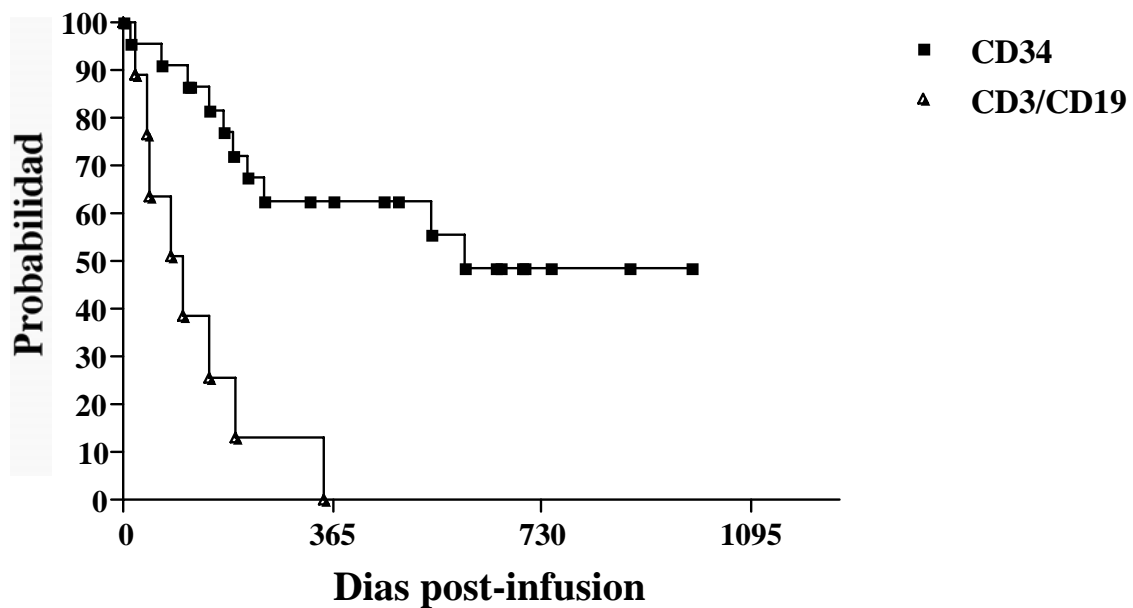
Para los pacientes con $< 5 \times 10^6/\text{kg}$ de células CD 34+ infundidas la mortalidad fue del 50 % frente al 59 % para los pacientes con $\geq 5 \times 10^6/\text{kg}$ de células CD 34+ infundidas.

La causa de la muerte fue recaída en 12 pacientes y toxicidad en 5 pacientes.

De los 14 pacientes que recayeron, 12 fallecieron: 10 por progresión de la enfermedad, 1 por toxicidad de la quimioterapia de rescate y otro tras un segundo TPH.

Por último, 5 pacientes murieron por toxicidad relacionada con el procedimiento: 2 pacientes como consecuencia de la EICH, 1 paciente por fallo multiorgánico y otro por neumonía por CMV.

Figura 3. Supervivencia libre de evento



5.7. ANÁLISIS DE GASTOS Y UTILIZACIÓN DE RECURSOS

5.7.1. Descripción general de costes

El coste global medio del trasplante fue de $76.657,26 \pm 46.878,60$ €, con un intervalo comprendido entre 22.184 € y 179.657,26 €. La diferencia del coste global medio no es estadísticamente significativa al dividir a la población según el número de CD34+ ($p = 0,562$). El coste global medio de los pacientes que habían recibido $< 5 \times 10^6/\text{kg}$ de células CD 34+ fue de $77.583,84 \pm 43.645,74$ € frente a $76.236,08 \pm 49.265,4$ € en los pacientes con $\geq 5 \times 10^6/\text{kg}$ de células CD 34+ infundidas.

El coste global medio de los pacientes sometidos a TPH con selección de CD34+ fue de $67.486,05 \pm 44.161,09$ € frente a $96.832,58 \pm 48.592,22$ € en los pacientes sometidos a TPH con disminución de linfocitos T. La diferencia no es estadísticamente significativa ($p = 0,084$; Mann Whitney). El coste global medio de los pacientes sometidos a TPH haploidéntico fue de $81.881,96 \pm 38.273,17$ €.

Se han identificado 3 fases:

- Pretrasplante (no tiene en cuenta costes del triaje del paciente y familiares):
 - Búsqueda de donante por la Fundación Carreras.
 - Coste de la aféresis por la Fundación Carreras y transporte en el caso de donantes no familiares o coste de los factores estimulantes de colonias y aféresis del donante en el caso de donantes familiares.
 - Manipulación.
- Trasplante: comenzando el primer día de ingreso para el trasplante hasta la fecha de alta.
- Seguimiento hasta 365 días después de la fecha de trasplante. Incluye el coste de los fármacos consumidos como paciente externo. No incluye el coste de las consultas externas.

Tabla 19. Distribución de costes

	N	%	Media	DS	Mínimo	Máximo
Pretrasplante	32	14,03%	12.079,29 €	10.180,20 €	4.368,21 €	40.275,11 €
Primer ingreso	32	40,63%	34.984,58 €	22.738,20 €	15.531,17 €	114.140,99 €
- Farmacoterapia		18,42%	6.616,14 €	8.953,48 €	1.006,00 €	41.100,10 €
- N. parenteral		1,93%	691,40 €	457,47 €	313,50 €	2.451,00 €
- Analíticas		8,57%	3.076,22 €	2.354,02 €	744,52 €	9.396,01 €
- Otras técnicas diagnósticas		1,50%	537,35 €	855,71 €	15,38 €	3.136,58 €
- Quirófano		1,19%	426,42 €	236,53 €	223,58 €	686,23 €
- Coste hospitalizac.		56,14%	20.161,59 €	11.129,37 €	9.111,70 €	63.510,72 €
- Personal facultativo		12,26%	4.401,59 €	2.639,42 €	2.104,75 €	13.209,06 €
Otros ingresos en el primer año de seguimiento	23	31,62%	27.223,96 €	31.953,81 €	849,22 €	118.177,03 €
Medicación paciente externo	13	2,38%	2.045,65 €	2.277,68 €	81,00 €	7.691,00 €
Transfusiones	32	7,77%	6.694,38 €	12.301,25 €	420,00 €	66.085,00 €
Quimerismo, reconstitución inmune y biología molecular	26	3,57%	3.077,83 €	1.689,63 €	309,30 €	6.656,64 €

5.7.2. Costes del procedimiento

5.7.2.1. Coste de la búsqueda

Se solicitó una búsqueda de donante a la Fundación Carreras para 15 pacientes. El coste medio de la búsqueda fue de $2.984,16 \pm 1.988,54$ € (473 – 8.219 €).

5.7.2.2. Coste de la movilización y recolección del donante

En los donantes emparentados el coste de la movilización supuso un gasto medio de $480,46 \pm 256$ € (158 € - 894 €).

El gasto de la aféresis para la recolección de progenitores hematopoyéticos fue de 850 €, incluyendo la canalización de un catéter venoso central y la estancia en el hospital de día. No se ha tenido en cuenta el coste del ingreso en aquellos casos en los que fue necesario ingresar al paciente.

En el caso de los 8 donantes no emparentados, el coste incluye la movilización, recolección y transporte hasta el hospital. El coste medio fue de $19.224,16 \pm 6.369,694$ € (9.720 – 28.162 €).

5.7.2.3. Coste de la manipulación

Tanto el coste de la columna de selección de CD 34+ como el de la columna de disminución de CD3/CD19 es de 3.894,80 € cada unidad.

El coste medio por paciente en dicho material fue de $4.868,50 \pm 1.713,48$ (3.895 – 7.790 €). En 4 donantes se realizaron 2 aféresis y una posterior manipulación.

5.7.3. Coste de las analíticas

El coste de las analíticas incluyendo hemograma, bioquímica y análisis microbiológicos fue de $4.577,82 \pm 3.177,78$ € (1.178 – 11.906 €).

El coste de las analíticas de los pacientes que habían recibido $< 5 \times 10^6$ /kg de células CD 34+ fue de $4.759,09 \pm 2.882,88$ frente a $4.495,42 \pm 3.364,878$ € en los pacientes con $\geq 5 \times 10^6$ /kg de células CD 34+ infundidas. La diferencia no es estadísticamente significativa ($p = 0,509$ Mann Whitney).

El coste global medio de los pacientes sometidos a TPH con selección de CD34+ fue de $3.882,62 \pm 2.997,10$ € frente a $6.107,62 \pm 3.169,11$ € en los pacientes sometidos a TPH con disminución de linfocitos T. La diferencia es estadísticamente significativa ($p = 0,014$; Mann Whitney).

5.7.4. Coste de las transfusiones

El coste de las transfusiones fue de $6.694,37 \pm 12.301,25$ € (420 – 66.085 €).

Tabla 20. Coste de las transfusiones

	N		Media	Mediana	DS	Mínimo	Máximo
	Válidos	Sin requerimientos					
Hematíes	31	1	1883,23	840,00	2969,593	140	16100
Plaquetas pool	18	14	1190,00	680,00	1297,305	170	5270
Plaquetas aféresis	30	2	4246,67	1120,00	11045,926	280	60480
Plasma	8	24	877,50	520,00	1091,536	65	3445

5.7.5. Coste de los estudios de subpoblaciones leucocitarias, estudios de de quimerismo y estudios de biología molecular

Tabla 21. Coste de los estudios de subpoblaciones leucocitarias, estudios de quimerismo y estudios de biología molecular.

	N		Media	Mediana	DS	Mínimo	Máximo
	Válidos	Missing					
E. subpoblaciones	25	7	1503,5664	1201,4800	982,60465	,00	4634,28
E. quimerismo	27	5	1218,107	1031,000	752,2317	,0	2783,7
E. biología molecular	26	6	367,14	,00	578,222	0	2261

5.7.6. Coste de la farmacoterapia

5.7.6.1. Distribución de costes de la farmacoterapia

El coste medio de la farmacoterapia en el ingreso del trasplante fue de 6.616,14 € \pm 8.953,48 € (1.006 € - 41.100,10 €). El coste del acondicionamiento supuso el 18 % del coste de la farmacoterapia. Veintitrés pacientes recibieron antifúngicos; su coste supuso el 54 % del coste medio de la farmacoterapia del ingreso del trasplante. Un paciente fue tratado con factor VII activado; su coste fue el 50 % del coste medio de la farmacoterapia del ingreso del trasplante.

Tabla 22. Distribución de costes de farmacoterapia en el ingreso del trasplante

	N		% frente al coste medio de la farmacoterapia	Media	DS	Mínimo	Máximo
	Válidos	Sin requerimientos					
Farmacoterapia	32	0		6.616,14	8.953,48	1.006,00	41.100,10
- Acondicionamiento	32	0	18,31%	1.211,26	1.040,90	164,64	3.829,82
- Factores de crecimiento postinfusión	12	20	7,52%	497,80	622,65	49,47	2.171,84
- Inmunosupresores	32	0	3,87%	255,72	589,85	6,62	3.189,34
- Antibioterapia	32	0	11,89%	786,63	646,00	104,37	2.534,39
- Antifúngicos	23	9	54,84%	3.628,03	6.850,33	126,57	30.618,15
- Terapia antiviral	7	25	11,29%	747,20	1.411,20	140,78	3.944,31
- Factor VII activado	1	31	50,37%	3.332,71		3.332,71	3.332,71

El coste medio de la farmacoterapia en el periodo total de seguimiento fue de 11.579,25 € + 12.339,68 € (1.032,56 € - 41.100,10 €). Veintiocho pacientes recibieron antifúngicos; su coste supuso el 41,83 % del coste medio de la farmacoterapia.

Tabla 23. Distribución de costes de farmacoterapia en el periodo total de seguimiento

	N		% frente al coste medio de la farmacoterapia	Media	DS	Mínimo	Máximo
	Válidos	Sin requerimientos					
Farmacoterapia	32	0		11.579,25	12.339,68	1.032,56	41.100,10
- Acondicionamiento	32	0	10,46%	1.211,26	1.040,90	164,64	3.829,82
- Factores de crecimiento postinf	21	11	10,49%	1.215,14	1.208,93	49,47	4.433,34
- Inmunosupresores	32	0	4,15%	480,69	853,56	34,30	3.417,85
- Antibioterapia	32	0	11,52%	1.333,48	1.547,70	104,37	8.576,43
- Antifúngicos	28	4	41,83%	4.843,68	7.248,20	126,57	30.618,15
- Terapia antiviral	22	10	8,03%	929,64	1.363,19	46,30	3.992,17
- Factor VII activado	1	31	28,78%	3.332,71		3.332,71	3.332,71

5.7.6.2. Acondicionamiento quimioterápico pretrasplante

El coste medio del acondicionamiento quimioterápico pretrasplante fue de 1.211,26 € \pm 1.040,90 €. Los pacientes que han tenido busulfan intravenoso como parte del régimen de acondicionamiento tuvieron un coste medio de 2.314,53 \pm 907,12 frente a 709,77 \pm 635,39 en el grupo de pacientes que no tuvieron busulfan intravenoso. La diferencia es estadísticamente significativa ($p = 0$).

5.7.6.3. Factores de crecimiento

Doce pacientes recibieron factores de crecimiento en el ingreso del trasplante. El coste medio de los factores de crecimiento fue de 497,80 € \pm 1.040,90 €. Once pacientes recibieron filgrasim con un coste medio de 345,61 € + 203,68 €. Un paciente recibió filgastrim y pegfilgrastim con un coste de 2.171,84 €.

Veintiún pacientes recibieron factores de crecimiento en el periodo de seguimiento. El coste medio de los factores de crecimiento fue de 1.215,14 € \pm 1.208,93 €. En los pacientes que habían recibido $< 5 \times 10^6$ /kg de células CD 34+ fue de 1.235,58 € \pm 886,0 € frente a 1.204,92 € \pm 1.373,25 € en los pacientes con $\geq 5 \times 10^6$ /kg de células CD 34+ infundidas ($p = 0,488$).

El coste medio de los factores de crecimiento en el periodo de seguimiento de los pacientes sometidos a TPH con selección de CD34+ fue de 239,75 € \pm 429,16 € frente a 1.010,73 € \pm 1.275,01 € en los pacientes sometidos a TPH con disminución de linfocitos T ($p = 0,585$).

5.7.6.4. Antibioterapia

El coste medio de la antibioterapia en el ingreso del trasplante fue de 786,63 € \pm 646 €. En lo pacientes que habían recibido $< 5 \times 10^6/\text{kg}$ de células CD 34+ fue de 970,79 € \pm 607,76 € frente a 702,92 € \pm 658,97 € en los pacientes con $\geq 5 \times 10^6/\text{kg}$ de células CD 34+ infundidas ($p = 0,07$).

El coste medio de la antibioterapia en el ingreso del trasplante de los pacientes sometidos a TPH con selección de CD34+ fue de 562,14 € \pm 361,20 € frente a 1.280,51 € \pm 859,53 € en los pacientes sometidos a TPH con disminución de linfocitos T. La diferencia es estadísticamente significativa ($p = 0,006$).

El coste medio de la antibioterapia en el periodo de seguimiento fue de 1.215,14 € \pm 1.208,93 €. En lo pacientes que habían recibido $< 5 \times 10^6/\text{kg}$ de células CD 34+ fue de 1.267,15 € \pm 583,03 € frente a 1.363,63 € \pm 1.840,45 € en los pacientes con $\geq 5 \times 10^6/\text{kg}$ de células CD 34+ infundidas ($p = 0,269$).

El coste medio de la antibioterapia en el periodo de seguimiento de los pacientes sometidos a TPH con selección de CD34+ fue de 977,49 € \pm 2.116,66 € frente a 2.116,66 € \pm 2.421 € en los pacientes sometidos a TPH con disminución de linfocitos T ($p = 0,163$).

El coste medio de la antibioterapia en el periodo de seguimiento de los pacientes que experimentaron una EICH aguda $< \text{II}$ fue de 969,78 € \pm 782,39 € frente a 2.909,51 € \pm 1.163,51 € en los pacientes que desarrollaron una EICH aguda $\geq \text{II}$ ($p = 0,003$).

5.7.6.5. Antivirales

El coste medio de la terapia antiviral en el ingreso del trasplante fue de 747,20 € \pm 1.411,20 €. En lo pacientes que habían recibido $< 5 \times 10^6/\text{kg}$ de células CD 34+ fue de 181,43 € \pm 36,57 € frente a 1.171,53 € \pm 1.849,84 € en los pacientes con $\geq 5 \times 10^6/\text{kg}$ de células CD 34+ infundidas ($p = 0,229$).

El coste medio de la terapia antiviral en el ingreso del trasplante de los pacientes sometidos a TPH con selección de CD34+ fue de 170,4 € \pm 36,85 € frente a 1.179,80 €

$\pm 1.843,87$ € en los pacientes sometidos a TPH con disminución de linfocitos T ($p=0,114$).

El coste medio del tratamiento antiviral en el periodo de seguimiento fue de $929,64$ € $\pm 1.363,19$ €. En lo pacientes que habían recibido $< 5 \times 10^6/\text{kg}$ de células CD 34+ fue de $919,68$ € $\pm 1362,80$ € frente a $935,33$ € $\pm 1.414,81$ € en los pacientes con $\geq 5 \times 10^6/\text{kg}$ de células CD 34+ infundidas ($p = 0,815$).

El coste medio del tratamiento antiviral en el periodo de seguimiento de los pacientes sometidos a TPH con selección de CD34+ fue de $560,47$ € $\pm 889,69$ € frente a $1.720,72$ € $\pm 1.893,73$ € en los pacientes sometidos a TPH con disminución de linfocitos T ($p=0,106$).

5.7.6.6. Terapia antifúngica

El coste medio de la terapia antifúngica en el ingreso del trasplante fue de $747,20$ € $\pm 1.411,20$ €. En lo pacientes que habían recibido $< 5 \times 10^6/\text{kg}$ de células CD 34+ fue de $5.184,53$ € $\pm 10.918,734$ € frente a $2.797,87$ € $\pm 4.293,97$ € en los pacientes con $\geq 5 \times 10^6/\text{kg}$ de células CD 34+ infundidas ($p = 0,466$).

El coste medio de la terapia antifúngica en el ingreso del trasplante de los pacientes sometidos a TPH con selección de CD34+ fue de $1.254,65$ € $\pm 1.181,893$ € frente a $9.052,88$ € $\pm 10.918,734$ € en los pacientes sometidos a TPH con disminución de linfocitos T ($p=0,15$).

El coste medio de la terapia antifúngica en el periodo de seguimiento fue de $4.843,68$ € $\pm 7.248,20$ €. En lo pacientes que habían recibido $< 5 \times 10^6/\text{kg}$ de células CD 34+ fue de $5.608,27$ € $\pm 9.479,31$ € frente a $4.418,90$ € $\pm 5.944,21$ € en los pacientes con $\geq 5 \times 10^6/\text{kg}$ de células CD 34+ infundidas ($p = 0,759$).

El coste medio de la terapia antifúngica en el periodo de seguimiento de los pacientes sometidos a TPH con selección de CD34+ fue de $3.004,25$ € $\pm 4.740,87$ € frente a $8.726,90$ € $\pm 10.086,59$ € en los pacientes sometidos a TPH con disminución de linfocitos T ($p=0,076$).

El coste medio de la terapia antifúngica en el periodo de seguimiento de los pacientes que experimentaron una EICH aguda $< \text{II}$ fue de $3.585,26 \text{ €} \pm 7.183,721 \text{ €}$ frente a $9.457,88 \text{ €} \pm 5.457,88 \text{ €}$ en los pacientes que desarrollaron una EICH aguda $\geq \text{II}$ ($p = 0,014$).

5.7.6.7. Factor VII activado

Un paciente fue tratado con factor VII activado en el ingreso del trasplante. El coste de dicho fármaco ascendió a $3.332,71 \text{ €}$.

5.7.6.8. Terapia inmunosupresora

El coste medio de la terapia inmunosupresora en el ingreso del trasplante fue de $255,72 \text{ €} \pm 585,85 \text{ €}$. En lo pacientes que habían recibido $< 5 \times 10^6/\text{kg}$ de células CD 34+ fue de $125,37 \text{ €} \pm 84,855 \text{ €}$ frente a $314,97 \text{ €} \pm 706,216 \text{ €}$ en los pacientes con $\geq 5 \times 10^6/\text{kg}$ de células CD 34+ infundidas ($p = 0,795$).

El coste medio de la terapia inmunosupresora en el ingreso del trasplante de los pacientes sometidos a TPH con selección de CD34 fue de $96,94 \text{ €} \pm 55,231 \text{ €}$ frente a $605,04 \text{ €} \pm 997,026 \text{ €}$ en los pacientes sometidos a TPH con disminución de linfocitos T ($p = 0,003$).

El coste medio de la terapia inmunosupresora en el periodo de seguimiento fue de $480,69 \text{ €} \pm 853,56 \text{ €}$. En lo pacientes que habían recibido $< 5 \times 10^6/\text{kg}$ de células CD 34+ fue de $480,41 \text{ €} \pm 599,63 \text{ €}$ frente a $480,82 \text{ €} \pm 959,89 \text{ €}$ en los pacientes con $\geq 5 \times 10^6/\text{kg}$ de células CD 34+ infundidas ($p = 0,325$).

El coste medio de la terapia inmunosupresora en el periodo de seguimiento de los pacientes sometidos a TPH con selección de CD34 fue de $239,76 \text{ €} \pm 429,17 \text{ €}$ frente a $1.010,74 \text{ €} \pm 1.257,01 \text{ €}$ en los pacientes sometidos a TPH con disminución de linfocitos T ($p = 0,001$).

5.7.7 Coste de la nutrición parenteral

El coste medio de la nutrición parenteral en el ingreso del trasplante fue de $691,40 \text{ €} \pm 457,47 \text{ €}$. En lo pacientes que habían recibido $< 5 \times 10^6/\text{kg}$ de células CD 34+ fue de

579,50 € \pm 338,719 € frente a 708,01 € \pm 520,87 € en los pacientes con $\geq 5 \times 10^6$ /kg de células CD 34+ infundidas ($p = 0,809$).

El coste medio de la nutrición parenteral en el ingreso del trasplante de los pacientes sometidos a TPH con selección de CD34+ fue de 518,44 € \pm 236,15 € frente a 111,50 € \pm 700,041 € en los pacientes sometidos a TPH con disminución de linfocitos T ($p = 0,008$).

El coste medio de la nutrición parenteral en el periodo de seguimiento fue de 767,47 € \pm 476,38 €. En lo pacientes que habían recibido $< 5 \times 10^6$ /kg de células CD 34+ fue de 677,67 € \pm 249,59 € frente a 810,01 € \pm 559,86 € en los pacientes con $\geq 5 \times 10^6$ /kg de células CD34+ infundidas ($p = 0,962$).

El coste medio de la nutrición parenteral en el periodo de seguimiento de los pacientes sometidos a TPH con selección de CD34+ fue de 638,41 € \pm 320,62 € frente a 1.090,13 € \pm 655,54 € en los pacientes sometidos a TPH con disminución de linfocitos T ($p = 0,043$).

5.7.8 Coste del personal facultativo

El coste medio del personal facultativo adscrito al Servicio de Oncología en el ingreso del trasplante fue de 4.056,93 € + 1.949,667 €.

Tabla 24. Coste del personal facultativo en el ingreso del trasplante

	N		Media	DS	Mínimo	Máximo
	Válido	Missing				
Sº de Oncología	32	0	4056,93	2121,512	2105	12909
Cuidados Intensivos	1	31	11028,98		11029	11029

El coste medio del personal facultativo adscrito al Servicio de Oncología en periodo de seguimiento fue de 25.514,49 € + 20.485,605 €.

Tabla 25. Coste del personal facultativo en el periodo de seguimiento

	N		Media	DS	Mínimo	Máximo
	Válido	Missing				
Sº quirúrgicos	2	30	109,90	2,432	108	112
Sº de Oncología	32	0	6112,84	3217,105	2105	14870
Cuidados Intensivos	2	30	25514,49	20485,605	11029	40000

Coste de la hospitalización

El coste medio de la hospitalización durante el ingreso del trasplante en la unidad de hospitalización de oncología fue de 20.140,73 € \pm 11.150,93 €.

Tabla 26. Coste de la hospitalización durante el primer ingreso desglosado en las distintas unidades de hospitalización

	N		Media	DS	Mínimo	Máximo
	Válido	Missing				
Unidad de Oncología	32	0	20140,73	11150,930	8659	63511
Unidad Cuidados Intensivos	1	31	667,26		667	667

El coste medio de la hospitalización durante el periodo de seguimiento en la unidad de hospitalización de oncología fue de 30.375,70 € + 25.838,40 €.

Tabla 27. Coste de la hospitalización durante el periodo de seguimiento desglosado en las distintas unidades de hospitalización

	N		Media	DS	Mínimo	Máximo
	Válido	Missing				
Unidad de Oncología	32	0	30375,70	17556,526	9112	80434
Unidad Cuidados Intensivos	2	30	258,45	19,997	244	273

5.8. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES QUE PUEDEN INFLUIR EN EL COSTE

Se ha realizado un análisis comparativo del coste total de los pacientes del estudio según una serie de variables clínicas que pueden influir en el coste total. Los resultados quedan reflejados en la tabla siguiente.

Tabla 28. Coste total en función de las variables clínicas

	VARIABLE	N	Media (€)	DS	p
PRE – TRASPLANTE	< 5 x 10 ⁶ /kg CD 34+	10	77.583,83	43.645,74	0,084
	≥ 5 x 10 ⁶ /kg CD 34+	22	76.236,08	49.265,4	
	Enfermedad maligna	27	69.616,30	44.949,771	0,03
	Enfermedad no maligna	5	114.678,43	41.912,444	
	1º TPH	27	77.188,19	49.848,894	0,801
	2º TPH	5	73.790,19	29.450,327	
POST-TRASPLANTE	1ª remisión completa	13	42.596,08	16.333,665	0,002
	≥2ª remisión completa	14	94.706,50	48.853,48	
	EICH < II	26	62.470,57	36.685,593	0,00
	EICH ≥ II	6	138.132,88	36.253,486	

5.8.1. Número de CD34+ infundidas

El análisis de coste – efectividad empleado evalúa la eficacia del trasplante según el número de CD34+ infundidas, comparando los resultados en términos de supervivencia libre de enfermedad hasta 365 días postrasplante.

El coste medio del trasplante en los pacientes que recibieron < 5 x 10⁶/kg de células CD 34+ fue de 77.583,83 € ± 43.645,74 €. La probabilidad de supervivencia en el primer año postrasplante fue del 30 %.

Coste-efectividad = 77.583,83 €/0,3 = 258.612,8 €/ superviviente

El coste medio del trasplante en los pacientes que recibieron $\geq 5 \times 10^6/\text{kg}$ de células CD 34+ fue de 76.236,08 € \pm 49.265,4 €. La probabilidad de supervivencia en el primer año postrasplante fue del 31,82 %.

Si se calcula el cociente coste-efectividad o coste medio por año de vida ganado:

$$\text{Coste-efectividad} = 76.236,08 \text{ €} / 0,3182 = 239.585,42 \text{ €} / \text{superviviente}$$

Si se compara el coste-efectividad del TPH según el número de CD34+ infundidas por kg de peso, se obtiene el siguiente resultado:

$$\Delta \text{ coste-efectividad} = 258.612,8 \text{ €} - 239.585,42 \text{ €} = 19.027,38 \text{ €} / \text{superviviente}$$

Es decir, la utilización los TPH con infusión de $< 5 \times 10^6/\text{kg}$ CD 34+ incrementa el coste en 19.027,38 € por superviviente en el primer año de vida postrasplante. La diferencia de costes y la supervivencia libre de enfermedad entre ambos grupos no es estadísticamente significativa.

5.8.2. Enfermedad de base

Se ha calculado el coste – efectividad del TPH en función de la **enfermedad** de base (maligna vs no maligna). La diferencia de peso y edad del paciente en el momento del trasplante entre ambos grupos no es estadísticamente significativa.

El coste medio de los pacientes con enfermedad maligna fue de 69.616,30 € \pm 44.949,771 € y la probabilidad de supervivencia libre de evento al año postrasplante de 33,33 %.

$$\text{Coste-efectividad: } 69.616,30 \text{ €} / 0,33 = 208.869,79 \text{ €} / \text{superviviente}$$

El coste medio por mantener con vida a un paciente el primer año postrasplante fue de 208.869,79 €.

El coste medio de los pacientes con enfermedad no maligna fue de 114.678,43 € \pm 41.912,444 € y la probabilidad de supervivencia libre de evento al año postrasplante de 20 %.

Coste-efectividad: $114.678,43 \text{ €} / 0,2 = 573.392,15 \text{ €} / \text{superviviente}$

El coste medio por mantener con vida a un paciente el primer año postrasplante fue de 573.392,15 €.

Si se compara el coste-efectividad del TPH según la enfermedad de base se obtiene el siguiente resultado:

$\Delta \text{ coste-efectividad} = 573.392,15 \text{ €} - 208.869,79 \text{ €} = 364.522,36 \text{ €} / \text{superviviente}$

Es decir, la realización de un TPH a pacientes con enfermedad no maligna incrementa el coste en 364.522,36 € por superviviente el primer año de vida postrasplante.

5.8.3. Fase de la enfermedad

Se ha calculado el coste-efectividad del TPH en función de la fase de la enfermedad maligna de base. La diferencia de peso del paciente en el momento del trasplante entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa, sin embargo la diferencia de edad en el momento del trasplante entre ambos grupos sí lo fue ($p = 0,031$).

El coste medio de los pacientes en 1ª RC fue de $42.596,08 \text{ €} \pm 16.333,665 \text{ €}$ y la probabilidad de supervivencia libre de evento al años postrasplante de 46,15 %.

Coste-efectividad: $42.596,08 \text{ €} / 0,4615 = 92.299,20 \text{ €} / \text{superviviente}$

El coste medio por mantener con vida a un paciente el primer año postrasplante fue de 92.299,20 €.

El coste medio de los pacientes en 2ª RC, 3ª RC y en progresión fue de $94.706,50 \text{ €} \pm 48.853,48 \text{ €}$ y la probabilidad de supervivencia libre de evento al años postrasplante es de 10 %.

Coste-efectividad: $94.706,50 \text{ €} / 0,1 = 947.065 \text{ €} / \text{superviviente}$

El coste medio por mantener con vida a un paciente el primer año postrasplante fue de 947.065 €.

Si se compara el coste – efectividad del TPH según la fase de enfermedad de base se obtiene el siguiente resultado:

$$\Delta \text{ coste-efectividad} = 947.065 \text{ €} - 92.299,20 \text{ €} = 854.765,8 \text{ €} / \text{superviviente}$$

Es decir, la realización de un TPH a pacientes en situación de ≥ 2 RC incrementa el coste en 854.765,8 € por superviviente el primer año de vida postrasplante.

Por último, se ha realizado un cálculo del coste medio del paciente vivo al año del TPH y del coste medio del paciente que muere en el primer año postrasplante. Los pacientes que fallecen en el primer año postrasplante tuvieron un coste medio de 94.976,96 € \pm 50.768,50 €, mientras que el coste medio de los pacientes vivos al año del TPH es de 62.408,60 € + 39.307,22 €. La diferencia es estadísticamente significativa ($p = 0,041$).

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de donantes familiares y no emparentados ha sido bien establecido como terapia potencialmente curativa para niños y adultos con patologías hematológicas malignas y no malignas y tumores sólidos¹⁰⁷. Sin embargo el TPH constituye un procedimiento que asocia una elevada mortalidad. La EICH, la toxicidad intrínseca de los regímenes de acondicionamiento (aguda y diferida), el retraso en la reconstitución inmunológica, las infecciones y los tumores secundarios constituyen los factores limitantes de este procedimiento. Con la intención de disminuir la toxicidad y potenciar su efecto inmunoterápico se están desarrollando en el momento actual nuevos protocolos de acondicionamiento de intensidad reducida con técnicas de disminución leucocitaria e infusión de linfocitos del donante como inmunoterapia adoptiva, apoyados por el desarrollo de la investigación básica in vitro y en modelos animales^{108,109}.

Las técnicas de DLT han permitido que cobre importancia el trasplante haploidéntico. Este tipo de trasplante ofrece ventajas como la disponibilidad inmediata de donante, aspecto de gran interés ya que sólo el 30 % de los pacientes encuentran un donante familiar compatible, cifra que disminuye a un 10 % en ciertas minorías étnicas¹¹⁰.

La experiencia pediátrica en el TPH con procedimientos de DLT es muy escasa en el momento actual por lo que este estudio resulta novedoso. Presenta los resultados de TPH con técnicas de DLT e incorporando la infusión diferida de linfocitos del donante en diferentes momentos postrasplante, con el objetivo de potenciar el EICT y disminuir el riesgo de infecciones, al mejorar la reconstitución inmune.

En el estudio se incluyen dos técnicas de DLT: la selección de CD34+, que resulta un método indirecto de DLT y la disminución directa de CD3/CD19. El injerto obtenido de este segundo método contiene diferentes células como NK, monocitos y células dendríticas. El alto número de NK podría facilitar el injerto⁵⁴ y llevar a cabo un efecto antileucemia⁵⁵. Tanto la selección de CD 34+ como la disminución de linfocitos T se ha llevado a cabo con el sistema inmunomagnético CliniMACS.

El estudio intenta plasmar la práctica habitual del hospital por lo que la muestra está formada por 32 TPH consecutivos en el tiempo. La principal limitación del estudio es

que la muestra es escasa y heterogénea en cuanto a patologías de base, grado de disparidad HLA y regímenes de acondicionamiento. Pero permite conocer la realidad de una unidad de trasplante pediátrica en nuestro país.

Por otro lado, como los TPH se han llevado a cabo en un corto periodo de tiempo (menor de tres años), los resultados no están sesgados por cambios en la práctica terapéutica ni ha sido necesario realizar ningún tipo de ajuste temporal.

El periodo de evaluación ha sido de un año ya que se ha considerado que es el tiempo en que se produce el mayor gasto. Según estudios publicados, el gasto del primer año supone el 88 % del gasto de los primeros cinco años tras el TPH¹³⁹.

El procedimiento resultó poco tóxico y con buena tolerancia. Todos los pacientes, excepto uno, consiguieron injerto mieloide, con una mediana de 13 días, menor a la que aparece en la serie de TPH con selección de CD34 + e ILD en pacientes adultos publicada por Ferrá y cols (mediana de 14 días)¹¹¹. En nuestro estudio se observó una recuperación hematopoyética más rápida en los pacientes con un mayor número de CD34+ infundidas por kilo, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. La cinética del injerto fue similar en la selección de CD34+ y en la disminución de linfocitos T ya que la diferencia de células CD 34+ infundidas no fue estadísticamente significativa^{112,113,114,115}.

El fallo de injerto constituye una complicación no deseable en los TPH. Los linfocitos T del donante juegan un papel importante en la patogénesis de la EICH. Por otro lado, facilitan el injerto y contribuyen al EICT. La disminución de linfocitos T del inóculo se ha asociado con una mayor incidencia de infecciones^{116,117}, un mayor riesgo de fallo de injerto y de recaída de la leucemia^{118,119,120,121}. El acondicionamiento es otro factor influyente en el injerto. Diferentes autores refieren que la probabilidad de fallo de injerto es mayor en los AIR que en los acondicionamientos mieloablativos y en pediatría puede ser del 20 - 25 %¹²². Sin embargo en nuestro estudio sólo un paciente tuvo un fallo de injerto primario.

Por otro lado, el 31 % de la población experimentó un fallo secundario, siendo más frecuente en caso de donante no emparentado. El porcentaje de pacientes con fallo secundario en nuestro estudio es inferior al que aparece en el trabajo de Seidel y cols.

Dicho estudio expone que la incidencia de pérdida del injerto es más alta en los TPH con AIR y disminución de linfocitos T (37 %) seguido de los TPH con acondicionamiento mieloablativo y disminución de linfocitos T (18 %) y notablemente más bajo en los TPH sin disminución de linfocitos T (0 % en el grupo de TPH con AIR y 4 % en el grupo con acondicionamiento mieloablativo)¹²³.

El tratamiento de soporte con hemoderivados resulta significativamente inferior que con los TPH convencionales¹²³. Las necesidades de hemoderivados de nuestros pacientes a lo largo del periodo de estudio no muestran diferencias significativas según la dosis de células administradas. Esto puede ser debido a que los cambios producidos en la cinética del injerto según el número de CD34+ infundidas no han sido suficientemente amplios como para justificar diferencias en las necesidades de hemoderivados.

El periodo de neutropenia severa y de tratamiento antimicrobiano es inferior respecto a la experiencia publicada en el TPH con acondicionamientos mieloablativos¹²³. El grupo de TPH con disminución de linfocitos T presentó una media de días de antibioterapia mayor que los pacientes sometidos a TPH con selección de CD34+, que se relaciona con una mayor duración de la mielosupresión severa en estos pacientes^{124,116,117}. Sin embargo la diferencia entre las medianas de CD34+ infundidas no fue significativa. Según Handgretinger y cols. el número de CD34 + infundidas debe ser del orden de $20 \times 10^6/\text{kg}$ para conseguir una reconstitución inmune más temprana⁴⁸. En nuestro estudio la mediana de CD 34+ fue de $6,2 \times 10^6/\text{kg}$. Con esta cifra se ha observado una adecuada reconstitución inmune y una baja incidencia de infecciones (sólo son la causa de la muerte en dos pacientes).

En cuanto al empleo de antifúngicos la media de días de empleo de antifúngicos en la disminución de linfocitos T es mayor que en los TPH con selección de CD34+, aunque la diferencia no es estadísticamente significativa. La infección fúngica está relacionada con la neutropenia prolongada, la EICH y la administración prolongada de altas dosis de corticoides. Los pacientes sometidos a TPH con disminución de linfocitos T presentaron una mayor incidencia de EICH.

Los regímenes de intensidad reducida parecen tener efecto sobre la incidencia y gravedad de la EICH ya que el daño tisular es menor en el acondicionamiento influyendo en la fase aferente de la EICH. Por otro lado, las medidas de

inmunosupresión empleadas: manipulación del producto de aféresis para disminuir los linfocitos T y la inmunosupresión farmacológica in vivo a través de la ciclosporina y la pauta corta de metotrexate, tienen como objetivo disminuir la incidencia de EICH.

En nuestro estudio la incidencia de EICH aguda fue menor que en el grupo de TPH alogénico familiar idéntico con precursores hematopoyéticos de sangre periférica con acondicionamiento mieloablativos en pacientes pediátricos con leucemia aguda evaluado por el Grupo Español de Trasplante de Médula Ósea (GETMON) y el Grupo Español de Trasplante Hematopoyético¹²⁵. En dicha población la incidencia de EICH aguda II-IV es del 25 % mientras que en nuestro estudio fue del 18,75 %. En el trasplante alogénico no emparentado con precursores hematopoyéticos de sangre de cordón umbilical, que es la alternativa al trasplante haploidéntico, la incidencia de EICH II-IV es del 21 %^{126,127}, según el grupo EUROCORD.

La incidencia de EICH aguda de nuestro estudio también fue menor a la publicada por Ferrá y cols. al estudiar el TPH con selección de CD34+ e ILD en pacientes adultos con patología hematológica. Este estudio muestra una incidencia de EICH aguda \geq II del 31,8 %. La incidencia de EICH crónica (22 %) es similar a la de nuestro estudio. En el estudio publicado por Lee y cols en una población de pacientes adultos sometidos a TPH con disminución de linfocitos T y acondicionamiento mieloablativo la incidencia de EICH aguda \geq II es del 25 % antes de la primera infusión de linfocitos T. La incidencia acumulada de EICH aguda \geq II después de cuatro ILD es del 69 %. Los pacientes que desarrollaron EICH tras la ILD lo hicieron en un plazo de seis semanas. En cada infusión el intervalo de linfocitos T administrados era de $0,1 - 2 \times 10^6/\text{kg}$. En el estudio de Lang y cols en población pediátrica sometida a un TPH con selección de CD34+ e ILD la incidencia de EICH aguda \geq II antes de la primera ILD es del 10 % y la incidencia total de EICH aguda \geq II es del 29 %, superior al 14% de EICH aguda tras TPH con selección de CD34+ en la población de nuestro trabajo¹²⁸. Nuestras ILD fueron con un número bajo de linfocitos del donante, que mejoraban la respuesta inmune del paciente y el efecto antitumoral pero no aumentaban el riesgo de la EICH.

En nuestro estudio la incidencia de EICH aguda fue menor en los pacientes sometidos a TPH con selección de CD34+, lo cual se relaciona con las diferencias en la composición del injerto según la técnica de manipulación empleada.

La incidencia de EICH aguda tras TPH con técnicas de disminución de linfocitos T y con AIR en la población pediátrica está aún por determinar. Tan sólo existen algunos estudios pequeños en TPH con AIR donde parece que la incidencia de la EICH aguda es inferior a TPH mieloablativos. Dado que la duración de estos estudios es relativamente corta no se puede deducir nada acerca de la incidencia y severidad de la EICH crónica¹²⁹. Según estudios realizados en población adulta la incidencia de EICH crónica tras TPH con AIR es comparable al TPH mieloablativo pero de desarrollo más tardío¹³⁰.

La incidencia de infecciones graves fue muy baja. Sólo en dos pacientes la infección fue el motivo de la muerte.

La supervivencia en el estudio publicado por Lang y cols. en un grupo de 63 niños, la mayoría diagnosticados de leucemia, sometidos a TPH con 1 -3 diferencias antigénicas y selección de CD34 o CD 133, varía según el diagnóstico del paciente y la fase de la enfermedad¹³¹. La supervivencia en un periodo de seguimiento de 3 años es del 18 % en pacientes con LMA y LMC en remisión completa y del 48 % en los pacientes con LLA o LNH. Sin embargo en nuestro estudio es mayor la supervivencia en los pacientes con LMA (55 %) que en los pacientes con LLA y NHL (35 %) ya que el efecto antitumoral en las LMA es mayor a nivel aloimmune con las ILD. En el estudio de Lang y cols, al igual que en nuestro estudio todos los pacientes trasplantados con enfermedad en el momento del trasplante fallecieron. El estado de la enfermedad en el momento del trasplante es el mayor determinante del resultado.

Nuestros resultados de supervivencia son ligeramente inferiores a los publicados por Handgretinger y cols en un grupo de 39 niños sometidos a TPH con selección positiva de CD34+ e ILD en el que 15 de los 39 pacientes están vivos y sin enfermedad tras una mediana de seguimiento de dos años⁴⁸.

La principal causa de la muerte en nuestro estudio fue la recaída. Esto puede ser debido al estado avanzado de enfermedad, ya que 5 pacientes se trasplantaron con enfermedad activa.

En nuestro estudio la supervivencia de los pacientes sometidos a TPH haploidéntico fue menor que en el resto de los grupos. Hay que remarcar que dichos pacientes eran refractarios al tratamiento o se encontraban en fases muy avanzadas de la enfermedad,

lo cual tiene una clara relación con la supervivencia. En la serie publicada por Marks y cols. de 34 niños diagnosticados de leucemia aguda sometidos a TPH haploidéntico con disminución de células T mediante el sistema CliniMACS en 27 casos, la supervivencia es del 23 % con una media de 62 meses de seguimiento¹³². La supervivencia a los dos años es del 26 % (13 – 41 %, 95 % CI). En nuestro estudio la supervivencia de los pacientes sometidos a TPH haploidéntico ha sido algo superior, 37,5 % a los dos años. En el estudio de Marks y cols la supervivencia no está asociada con la edad del paciente, el número de CD34+, la disparidad de sexo entre donante-receptor o el desarrollo de EICH aguda. Todos los pacientes que no se encontraban en remisión en el momento del trasplante fallecieron.

Los prometedores resultados del grupo de Perugia¹³³ en adultos diagnosticados de LMA en recaída en el momento del trasplante han estimulado la realización de TPH haploidénticos en niños con enfermedad refractaria¹³⁴. En nuestro estudio se llevaron a cabo 7 TPH haploidénticos. Cuatro de ellos no se encontraban en remisión completa en el momento del trasplante. Cinco de los siete TPH haploidéntico recayeron.

En los últimos años ha ganado importancia los estudios de costes del sistema sanitario. En Estados Unidos la transición al modelo de *managed care* ha puesto especial énfasis en la contención de gastos mientras que en Europa y Canadá la limitación de presupuestos ha centrado la atención en la provisión de una atención sanitaria más eficiente. Un paso importante para conseguir ese objetivo es entender los factores que contribuyen al coste del sistema sanitario¹³⁵.

En nuestro estudio el coste medio del TPH con técnicas de DLT ha sido de 76.657 € por paciente. En primer lugar se han comparado estos resultados con los resultantes de otros estudios de coste realizados en el mismo centro pediátrico, por lo que no es necesario tener en cuenta la existencia de diferencias interinstitucionales. El coste medio calculado en nuestro estudio es inferior al del trasplante de sangre de cordón umbilical (TSCU), cuyo coste medio es de 94.322 €¹³⁶. La diferencia de costes se relaciona con una menor estancia media de los pacientes de nuestro estudio, 47 días, frente a los 75 días en el TSCU. El coste del TSCU es también superior al coste global calculado en nuestro estudio para los TPH haploidénticos (81.881 €). Este dato es especialmente interesante ya que ambos procedimientos se podrían considerar como alternativos en el caso de ausencia de donante familiar. Dado que ambos estudios han sido llevados a

cabo con la misma metodología, los resultados son comparables. No ocurre lo mismo con los datos disponibles de coste del trasplante alogénico de sangre periférica y de médula ósea, que son inferiores a los resultados de nuestro estudio. Según Madero y cols., en un estudio que recoge datos entre 1990 y 1999, el coste hasta el día +100 del trasplante alogénico de sangre periférica sin manipulación es de 14.146,11 \$, mientras que el del trasplante de médula ósea es de 19.840 \$¹³⁷. En nuestro estudio el coste medio del periodo pretrasplante, recolección, manipulación más el ingreso que incluye el trasplante es 47.063 €. La diferencia de coste es debida a que el TPH se produce junto a otros tratamientos incluyendo quimioterapia, radioterapia, antibioterapia, factores de crecimiento, antivirales y antifúngicos. Los cambios tecnológicos ocurridos en los últimos años en estas áreas, además de los cambios del propio sistema sanitario, hacen que los resultados de ambos estudios no sean comparables.

El coste medio de nuestro estudio (47.063 €) es también superior al calculado por Sánchez-Blanco y cols. para el TPH alogénico familiar en adultos (34.000 €)¹³⁸. La diferencia se debe a la ausencia de trasplantes no familiares en el estudio de Sánchez-Blanco, al mayor coste que supone la hospitalización pediátrica¹³⁹ y a la diferente metodología en el cálculo de los costes. En nuestro estudio se ha empleado un modelo de costes que permite imputar al producto final todos los gastos en los que incurre el hospital para llevar a cabo su actividad, por lo que el coste es superior que los calculados al estimar un coste medio por hospitalización.

A la hora de comparar los resultados de nuestro estudio con publicaciones extranjeras es preciso explicar que los costes del TPH varían enormemente entre diferentes países, incluso entre los distintos países europeos. Los principales factores que influyen en el coste son: el coste de las habitaciones de hospital, el coste de los fármacos y el coste del personal de enfermería. Y estos varían entre cada país y son influidos directamente por el producto interior bruto de cada país¹⁴⁰. Así pues, el coste del TPH con DLT en nuestro centro es inferior al calculado por Svahn y cols para el alo-TPH de sangre periférica en Suecia. En dicho trabajo seis de los 93 TPH se llevaron a cabo con disminución de linfocitos T y un 34 % de la población del estudio tenía menos de 18 años en el momento del trasplante¹³⁹. El coste medio del primer año de seguimiento es de 113.716 €. En dicho trabajo el coste de los primeros cinco años postrasplante es mayor en la población pediátrica debido a una mayor demanda de personal sanitario.

Las dificultades para comparar los resultados de nuestro estudio con la bibliografía disponible no permiten relacionar las técnicas de DLT e infusión diferida de linfocitos T con una disminución de costes. No hemos encontrado estudios económicos en población pediátrica que analicen la diferencia de costes del TPH con disminución de linfocitos T frente al TPH no manipulado. Los estudios publicados en adultos muestran resultados contradictorios. Mientras que Lee y cols. sí que encuentran una disminución de la duración de la hospitalización y del coste en los pacientes sometidos a TPH con disminución leucocitaria¹⁴¹, Lissovoy y cols. encuentran una diferencia no significativa, debido a una mayor incidencia de infecciones en el grupo sometido a TPH manipulado¹⁴².

Los principales factores que influyen en el coste son el gasto de la unidad de hospitalización (incluye el coste del personal de enfermería, pero no el coste del personal facultativo) y el coste de los fármacos. Estudios publicados reflejan que el coste de hospitalización es habitualmente el componente más importante en una evaluación económica^{137,140,143,144}. Este es el motivo por el que distintos autores se plantean la opción de la realización de trasplantes en régimen ambulatorio en pacientes de bajo riesgo¹⁴⁵.

El coste de la farmacoterapia es el segundo bloque más importante. Destaca el grupo de antifúngicos cuyo consumo supone el 42 % del gasto en farmacoterapia. El coste de los antifúngicos es independiente de la técnica de manipulación empleada.

El resto de grupos terapéuticos supusieron menos de un 15 %, a excepción del factor VII activado, que tan sólo se empleó en un paciente.

El coste del acondicionamiento es significativamente mayor en el grupo en el que se empleó el busulfan intravenoso. La administración de la forma intravenosa de busulfan persigue conseguir administrar la dosis adecuada, independientemente del cumplimiento por parte de paciente, reducir la variabilidad en la absorción y evitar el paso hepático, responsable de la enfermedad venooclusiva hepática¹⁴⁶. Según Dean y cols. el uso de busulfan intravenoso consigue una menor incidencia de recaída y una mejora en la supervivencia marginal frente al acondicionamiento con busulfan oral¹⁴⁷.

El coste de la terapia inmunosupresora es significativamente mayor en el grupo sometido a TPH con disminución de linfocitos T frente a la selección de CD34 +, tanto en el ingreso del trasplante como en el periodo de seguimiento. Esto se relaciona con la mayor incidencia de EICH aguda en este grupo. También en este grupo es mayor la duración y coste de la nutrición parenteral.

El coste de la búsqueda de donante, aféresis y manipulación del inóculo suponen un 14 % del importe total del periodo de seguimiento. El elevado coste del sistema cliniMACS queda diluido en el coste total del procedimiento. Además, hay que tener en cuenta el ahorro que supone disponer de un donante familiar, en el que la movilización y recolección tienen un coste medio de 1.330 €, frente a los 19.224 € de la movilización, recolección y transporte hasta el hospital en el caso de donantes no familiares. Todo ello sin incluir el coste de la búsqueda de donante no emparentado.

Nuestro estudio incluyó el consumo de medicamentos como paciente externo. Este es un gasto que habitualmente no se incluye en los estudios de costes. Pero su valor ha sido tan bajo que no causa diferencias significativas en el coste total del procedimiento.

Nuestro estudio no tuvo en cuenta los costes intangibles, como el coste del dolor y el sufrimiento, ni los costes indirectos ni el coste de la familia. Este último aspecto es especialmente importante en el contexto pediátrico, donde puede alcanzar un tercio de los ingresos netos de la familia, pero es difícil su valoración¹⁴⁸.

Por otro lado, se han estudiado los primeros trasplantes que se realizaron en el centro con técnicas de DLT por lo que se ha de tener en cuenta que en el futuro los costes podrían disminuir debido al efecto de la “curva de la experiencia”. Bennett y cols presentan la evidencia de cómo algunos centros mejoran significativamente sus resultados y disminuyen los costes cuando se experimenta este fenómeno¹⁴⁹. Los autores investigaron el efecto de la curva de la experiencia en el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en la enfermedad de Hodgkin y en el linfoma no Hodgkin desde 1987 y 1991 en el University of Nebraska Medical Center. El coste medio disminuyó en un periodo de cinco años (enfermedad de Hodgkin: 96.000 \$ a 55.000 \$; linfoma no Hodgkin: 91.000 \$ a 74.000 \$). Los autores también observaron una reducción significativa de la mortalidad en ese periodo.

Debido a la falta de estudios publicados que analicen el coste derivado del trasplante de progenitores hematopoyéticos con técnicas de disminución de linfocitos T e infusión diferida de linfocitos del donante en población pediátrica, se ha intentado recabar toda la información económica derivada de este procedimiento. Se ha realizado un análisis del gasto total según una serie de variables, pretrasplante y postrasplante, con una demostrada influencia en los resultados clínicos.

Así pues existe una mayor utilización de recursos, estadísticamente significativa en aquellos pacientes con enfermedades no malignas frente a los pacientes con enfermedades malignas, resultando un incremento del coste de 364.522 € por superviviente el primer año de vida postrasplante.

Destaca la diferencia de coste según el estado de la enfermedad de base del paciente. Este hecho unido a la baja supervivencia de los pacientes en 2ª RC, 3ª RC y en recaída da lugar a un incremento de coste de 847.065 € por superviviente el primer año de vida postrasplante si se compara con aquellos casos en los que el procedimiento se aplica a pacientes que se encuentran en 1ª RC.

También se observa una mayor utilización de recursos en aquellos pacientes que desarrollan una EICH aguda en grado II o superior. Esto se relaciona con una mayor duración de la hospitalización en los pacientes con $EICH \geq II$. Además, el coste de la terapia antifúngica y antibiótica en estos pacientes es significativamente superior al coste en los pacientes que no desarrollaron EICH aguda o desarrollaron EICH aguda de grado I. A esto hay que sumar el elevado coste de los fármacos utilizados cuando la EICH es refractaria a esteroides, que han hecho que el coste de los pacientes con EICH haya aumentado en los últimos años¹⁵⁰.

Por tanto, en nuestra experiencia consideramos el TPH manipulado, mediante selección positiva de CD34+ o disminución de linfocitos T, e infusión diferida de linfocitos del donante en población pediátrica una estrategia válida y efectiva para favorecer el injerto del donante disminuyendo la EICH. Además, se ha realizado una valoración económica del coste que suponen los recursos empleados encontrándose diferencias significativas según la enfermedad de base, la fase de la enfermedad y el desarrollo de EICH aguda de grado $\geq II$.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

- El trasplante de progenitores hematopoyéticos con técnicas de reducción de linfocitos T e infusión diferida de los mismos constituye un procedimiento clínicamente bien tolerado, que posibilita una reconstitución inmune en la gran mayoría de los pacientes, con una menor incidencia de enfermedad injerto contra huésped que el trasplante convencional.
- El coste de la manipulación del inóculo es mínimo cuando se compara con el coste total del procedimiento. Los costes de hospitalización y la farmacoterapia son las variables que representan un mayor porcentaje del importe del procedimiento.
- La patología de base del paciente, la fase de su enfermedad y el desarrollo de enfermedad injerto contra huésped aguda \geq II son factores que influyen de manera significativa en el coste total del procedimiento. En la población pediátrica el procedimiento presenta una mejor relación coste-efectividad si la cantidad de células CD 34+ infundidas es superior o igual a 5×10^6 por kilo de peso.

BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹ Cavins JA, Scheer SC, Thomas ED, Ferrebee JW. The recovery of lethally irradiated dogs given infusions of autologous leukocytes preserved at -80°C . *Blood*. 1964; 23: 8–43.
- ² Jacobson LO, Marks EK, Robson MJ, Gaston EO, Zirkle RE. Effect of spleen protection on mortality following x-irradiation. *J Clin Med*. 1949;34:1538-43.
- ³ Lorenz E, Uphoff D, Reid TR, Shelton E. Modification of irradiation injury on mice and guinea pigs by bone marrow injections. *J Natl Cancer Inst*. 1951;12:197-201.
- ⁴ Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med*. 1957; 257: 491–6
- ⁵ Trigg ME. Milestones in the development of pediatric hematopoietic stem cell transplantation—50 years of progress. *Pediatr Transplantation*. 2002;6:465-74.
- ⁶ Lassaletta Atienza A, Madero López L, Muñoz Villa A. Trasplante de progenitores hematopoyéticos en hemato-oncología pediátrica. En Madero López L, Muñoz Villa A. *Hematología y Oncología Pediátricas*. 2ª Ed. Madrid. 2005 p.371-93.
- ⁷ Organización Nacional de Trasplantes. Memoria de Actividad 2006.
- ⁸ Goodman JW, Hodgson GS. Evidence of stem cells in peripheral blood of mice. *Blood*. 1962;19:702-3.
- ⁹ Kessinger A, Smith DM, Strandjord SE, Landmark JD, Dooley DC, Law P et al. Allogeneic transplantation of blood-derived, T cell-depleted hematopoietic stem cells after myeloablative treatment in a patient with acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 1989;4: 643-6.
- ¹⁰ Flidner Tm, Steunbach KH. Repopulation potential of hematopoietic precursor cells. *Blood Cells*. 1998;14:148-54.
- ¹¹ Dreger P, Suttrop M, Haferlach T, Löffler H, Schmitz N, Schroyens W. Allogeneic granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood progenitor cells for

treatment of engraftment failure after bone marrow transplantation. *Blood*. 1993;81:1404-7.

¹² Russell NH, Hunter A, Rogers S, Hanley J, Anderson D. Peripheral blood stem cells as an alternative to marrow for allogeneic transplantation. *Lancet*. 1993;341:1482.

¹³ Anderlini P, Przepiorka D, Champlin R, Körbling M. Biologic and clinical effects of granulocyte colony-stimulating factor in normal individuals. *Blood*. 1996;88:2819-25.

¹⁴ Bensinger WT, Price TH, Dale DC, Appelbaum FR, Clift RC, Lilleby K, Williams B et al. The effects of daily recombinant human granulocyte colony-stimulating factor administration on normal granulocyte donors undergoing leukapheresis. *Blood*. 81:1883, 1993.

¹⁵ González-Vicent M, Madero L, Díaz MA. Matched-pair analysis comparing allogeneic PBPTC and BMT from HLA-identical relatives in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30:9-13.

¹⁶ Billingham RE, Brent L, Brown JB, Medawar PB. Time of onset and duration of transplantation immunity. *Transplant Bull*. 1959;6:410-4.

¹⁷ Billingham RE. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lect* 1966;62:21-78.

¹⁸ Gratwohl A, Hermans J, Apperley J, Arcese W, Bacigalipo A, Bandini G et al. Acute graft-versus-host disease: Grade and outcome in patients with chronic myelogenous leukaemia. Working party Chronic Leukemia of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 1995;86:813-8.

¹⁹ Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividalli G et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood*. 1998;91:756-63.

²⁰ Ferrara JLM, Deeg HJ. Graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 1991;324:667-74.

-
- ²¹ Storb R, Epstein RB, Graham TC, Thomas ED. Methotrexate regimens for control of graft-versus-host disease in dogs with allogeneic marrow grafts. *Transplantation*. 1970;9:240-46.
- ²² Lochte HL, Levy AS, Guenther DM, Thomas ED, Ferrebee JW. Prevention of delayed foreign marrow reaction in lethally irradiated mice by early foreign marrow reaction in lethally irradiated mice by early administration of methotrexate. *Nature*. 1962;196:1110-1.
- ²³ Storb R, Deeg HJ, Farewell V, Doney K, Appelbaum F, Beatty P et al. Marrow transplantation for severe aplastic anemia: methotrexate alone for prophylaxis of acute graft versus host disease. *Blood*. 1996;68:119-25.
- ²⁴ Nash RA, Antin JH, Karanes C, Fay JW, Avalos BR, Yeager AM et al. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood*. 2000;96:2062-8.
- ²⁵ Peters C, Minkov M, Gadner H, Klingebiel T, Vossen J, Locatello F, Cornish J et al. Statement of current majority practices in graft-versus-host disease prophylaxis and treatment in children. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26:405-11.
- ²⁶ Martin PJ, Schoch G, Fisher L, Byers V, Appelbaum FR, McDonald GB et al. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: secondary treatment. *Blood*. 1991;77:1821-8.
- ²⁷ Ferrara JL, Levy R, Chao NJ. Pathophysiologic mechanisms of acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1999;5:347-56.
- ²⁸ Iwasaki T. Recent advances in the treatment of graft-versus-host disease. *Clin Med Res*. 2004;2:243-52.
- ²⁹ O'Keefe SJ, Tamura J, Kincaid RL, Tocci MJ, O'Neill EA. FK-506 and CsA-sensitive activation of the interleukin-2 promoter by calcineurin. *Nature*. 1992;357:692-4.

-
- ³⁰ Shibasaki F, Price ER, Milan D, McNeon F. Role of the kinases and the phosphatase calcineurin in the nuclear shuttling of transcription factor NF- κ B. *Nature*. 1996;382:370-3.
- ³¹ Hebart H, Ehninger G, Schmidt H, Holler E, Kolb HJ, Niederwieser et al. Treatment of steroid-resistant graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation with anti-CD3/TCR monoclonal antibodies. *Bone Marrow Transplant*. 1995;15:891-4.
- ³² Andolina M, Rabusin M, Maximova N, Di Leo G. Etanercept in graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26:929-30.
- ³³ Butler J, Western R, Morton J, Durrant S, Hill GR. Combination antithymocyte globulin and soluble TNF α inhibitor (etanercept) +/- mycophenolate mofetil for treatment of steroid refractory acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2006 ;37:1143-7.
- ³⁴ Ippoliti C, Champlin R, Bugazian N, Prepiorka D, Neuman J, Giralt S et al. Use of octreotide in the symptomatic management of diarrhea induced by graft-versus-host disease in patients with hematologic malignancies. *J Clin Oncol*. 1997;15:3350-4.
- ³⁵ Dall'Amico R, Rossetti F, Zulian F, Montini G, Murer L, Andreata B et al. Photopheresis in paediatric patients with drug-resistant chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. 1997;97:848-54.
- ³⁶ Furlong T, Leisenring W, Storb R, Anasetti C, Appelbaum FR, Carpenter PA et al. Psoralen and ultraviolet A irradiation (PUVA) as therapy for steroid-resistant cutaneous acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2002;8:206-12.
- ³⁷ Ho VT, Soiffer RJ. The history and future of T-cell depletion as graft-versus-host disease prophylaxis for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2001;98:3192-204.
- ³⁸ van Dicke KA, Hoot JJ, van Bekkum DW. The selective elimination of immunologically competent cells from bone marrow and lymphatic cell mixtures; II:

mouse spleen cell fractionation on a discontinuous albumin gradient. *Transplantation*. 1968;6:562-70.

³⁹ Koh MB, Prentice HG, Lowdell MW. Selective removal of alloreactive cells from haemopoietic stem cells graft: graft engineering for GVHD prophylaxis. *Bone Marrow Transplant*. 1999;23:1071-9.

⁴⁰ Fehse B, Goldmann M, Frerk O, Bulduk M, Zander AR. Depletion of alloreactive donor cell depletion of alloreactive donor T cells using immunomagnetic cell selection. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25:S39-42.

⁴¹ Engelhardt M, Lubbert M, Guo Y. CD34(+) or CD34 (-): which is the more primitive? *Leukemia*. 2002;16:1603-8.

⁴² Link H, Arseniev L,. CD34 positive blood cells for allogeneic progenitor and stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. 1997;26:451-65.

⁴³ Muraoka S, Miller RG. Cells in bone marrow and in T cell colonies grown from bone marrow can suppress generation of cytotoxic T lymphocytes directed against their self antigens. *J Exp Med*. 1980;152:54-71.

⁴⁴ Gur H, Krauthgamer R, Berreri A, Klein T, Nagler A, Tabilio A et al. Tolerance induction by megadose hematopoietic progenitor cells: expansion of veto cells by short-term culture of purified human CD34+ cells. *Blood*. 2002;11:4174-81.

⁴⁵ McNiece I, Briddell R, Stoney G, Kern B, Zilm K, Recktenwald D et al. Large scale isolation of CD 34+ cells using Amgen cell selection device results in high levels of purity and recovery. *J Hematother*. 1997;6:5-11.

⁴⁶ Schumm M, Lang P, Taylor G, Kuci S, Klingebiel T, Buhring HJ et al. Isolation of highly purified autologous and allogeneic peripheral CD34+ cells using the CliniMACS device. *J Hematother*. 1999;8:209-18.

⁴⁷ Watts MJ, Somervaille TC, Ings SJ, Ahmed F, Khwaja A, Yong K et al. Variable product purity and functional capacity after CD 34 selection: a direct comparison of the

Clini MACS (v2.1) and ISolex 300i (v2.5) clinical scale devices. *Br J Hematol*. 2002;118:117-23.

⁴⁸ Handgretinger R, Klingebiel T, Lang P, Schumm M, Neu S, Geiselhart A et al. Megadose transplantation of purified peripheral blood CD34(+) progenitor cells from HLA-mismatched parental donors in children. *Bone Marrow Transplant*. 2001;27:777-83.

⁴⁹ Lang P, Handgretinger R, Niethammer D, Schlegel PG, Schumm M, Greil J et al. Transplantation of highly purified CD34+ progenitor cells from unrelated donors in pediatric leukemia. *Blood*. 2003;101:1630-6.

⁵⁰ Beelen DW, Peceny R, Elmaagacli A, Ottinger H, Kummer G, Opalka B et al. Transplantation of highly purified HLA-identical sibling donor peripheral blood CD34 cells without prophylactic post-transplant immunosuppression in adult patients with first chronic phase chronic myeloid leukemia: results of a phase II study. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26:823-9.

⁵¹ Lang P, Handgretinger R, Schumm M et al. Transplantation of purified peripheral CD34+ stem cells from unrelated donors in children: Effective prevention of GVHD. *Blood*. 1999; 94 (Suppl. 1): 667a.

⁵² Kato S, Yabe H, Yasui M, Kawa K, Yoshida T, Watanabe A et al. Allogeneic hematopoietic transplantation of CD34 selected cells from an HLA haploidentical related donor. A long-term follow-up of 135 patients and a comparison of stem cell source between the bone marrow and the peripheral blood. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26: 1281-90.

⁵³ Gordon PR, Leimig T, Mueller I, Babarin-Dorner A, Holladay MA, Houston J et al. A large-scale method for T cell depletion: towards graft engineering of mobilized peripheral blood stem cells. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30:69-74.

⁵⁴ Champlin RE, Passweg JR, Zhang MJ, Rowlings PA, Pelz CJ, Atkinson KA et al. T cell depletion of bone marrow transplants for leukemia from donors other than HLA-

identical siblings: advantage of T cell antibodies with narrow specificities. *Blood*. 2000; 95: 3996–4003.

⁵⁵ Zeis M, Uharek L, Glass B, Gaska T, Steinmann J, Gassmann W et al. Allogeneic NK cells as potent antileukemic effector cells after allogeneic bone marrow transplantation in mice. *Transplantation*. 1995; 59:1734–6.

⁵⁶ Bonig H, Korholz D, Lex C, Wolfel S, Gobel U et al. Monocyte deactivation and its reversal in a patient with chemotherapy-induced leukopenia and severe systemic infection. *Med Pediatr Oncol*. 2000; 34:39–42.

⁵⁷ Dokun AO, Chu DT, Yang L, Bendelac AS, Yokoyama WM. Analysis of in situ NK cell responses during viral infection. *J Immunol*. 2001; 167:5286–93.

⁵⁸ van Esser JW, van der HB, Meijer E, Niesters HG, Trensche R, Thijsen SF et al. Epstein–Barr virus (EBV) reactivation is a frequent event after allogeneic stem cell transplantation (SCT) and quantitatively predicts EBVlymphoproliferative disease following T-cell-depleted SCT. *Blood* 2001; 98: 972–8.

⁵⁹ Barnes DWH, Corp MJ, Loutit JF, Neal FE. Treatment of murine leukaemia with x-rays and homologous bone marrow. Preliminary communication. *Br Med J*. 1956;2:626–7.

⁶⁰ Mathé G, Amiel JL, Schwarzenberg L, Catton A, Schneider M. Adoptive immunotherapy of acute leukaemia: experimental and clinical results. *Cancer Res*. 1965;25:1525–31.

⁶¹ Weiden PL, Flournoy N, Thomas ED, Prentice R, Fefer A, Buckner CD et al. Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic-marrow grafts. *N Engl J Med*. 1979;300:1068–73

⁶² Weiden PL, Flournoy N, Thomas ED, Prentice R, Fefer A, Buckner CD, Storb R. Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic-marrow grafts. *N Engl J Med*. 1979;300:1068–73.

-
- ⁶³ Gale RP, Horowitz MM, Ash RC, Champlin RE, Goldman JM, Rimm AA, Ringden O, Stone JAV, Bortin MM. Identical twin bone marrow transplants for leukemia. *Ann Intern Med.* 1994;120:646–52.
- ⁶⁴ Van Besien K, Champlin IK, McCarthy P. Allogeneic transplantation for low-grade lymphoma: long term follow-up. *J Clin Oncol.* 2000; 18:702-3.
- ⁶⁵ Kolb HJ, Mittermüller J, Clemm CH, Holler G, Ledderose G, Brehm G, Heim M, Wilmanns W. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood.* 1990;76:2462–5.
- ⁶⁶ Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM, Hertenstein B, Jacobsen N, Arcese W, Ljungman P, Ferrant A, Verdonck L, Niederwieser D, van Rhee F, Mittermueller J, DeWitte T, Holler E, Ansari H. Graft-versusleukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party Chronic Leukemia. *Blood.* 1995;86:2041–50.
- ⁶⁷ Collins RH Jr, Goldstein S, Giral S, Levine J, Porter D, Drobyski W, Barrett J, Johnson M, Kirk A, Horowitz M, Parker P. Donor leukocyte infusions in acute lymphocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2000;26:511–6.
- ⁶⁸ Baron F, Beguin Y. Adoptive immunotherapy with donor lymphocyte infusions after allogeneic HPC transplantation (review). *Transfusion.* 2000;40:468–76.
- ⁶⁹ Oettel KR, Wesly OH, Albertini MR, Hank JA, Iliopolis O, Sosman JA, Voelkerding K, Wu SQ, Clark SS, Sondel PM. Allogeneic T-cell clones able to selectively destroy Philadelphia chromosome-bearing (Ph1+) human leukemia lines can also recognize Ph1_ cells from the same patient. *Blood.* 1994;83:3390–2.
- ⁷⁰ Baron F, Turhan AG, Giron-Michel J, Azzarone B, Bentires-Alj M, Bours V, Bourhis JH, Chouaib S, Caignard A. Leukemic target susceptibility to natural killer cytotoxicity: relationship with BCRABL expression. *Blood.* 2002;99:2107–13.
- ⁷¹ Orsini E, Alyea EP, Chillemi A, Schlossman R, McLaughlin S, Canning C, Soiffer RJ, Anderson KC, Ritz J. Conversion to full donor chimerism following donor

lymphocyte infusion is associated with disease response in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2000;6:375–86.

⁷² Goulmy E. Human minor histocompatibility antigens: new concepts for marrow transplantation and adoptive immunotherapy (review). *Immunol Rev*. 1997;157:125–40.

⁷³ Riddell SR, Greenberg PD. Adoptive immunotherapy with antigenspecific T cells. En: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ, editors. *Hematopoietic cell transplantation*. 2^a ed. Boston, MA, USA: Blackwell Science;1999. pp. 327–41.

⁷⁴ Childs R, Chernoff A, Contentin N, Bahceci E, Schrump D, Leitman S et al. Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2000; 343: 750-8.

⁷⁵ Lang P, Pfeiffer M, Müller I, Schumm M, Ebinger M, Koscielniak E et al. Haploidentical stem cell transplantation in patients with pediatric solid tumors: preliminary results of a pilot study and analysis of graft versus tumor effects. *Klin Padiatr*. 2006;218:321-6.

⁷⁶ Carella AM, Champlin R, Slavin S. Mini-allografts: ongoing trials in humans. *Bone Marrow Transplant*.2000;25:345-50.

⁷⁷ Sayer HG, Kroger M, Beyer J, Kiehl M, Klein SA, Schaefer-Eckart k et al. Reduced intensity conditioning fo allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia: disease status by marrow blasts in the strongest prognostic factor. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31:1089-95.

⁷⁸ Champlin R, Khouri I, Kornblau S. Reinventing bone marrow transplantation: reducing toxicity using nonmyeloablative, preparative regimens and induction of graft-versus-malignancy. *Current Opin Oncol*. 1999;11:87-95.

⁷⁹ Batiwalla M, Barret J. Allogeneic transplantation using non-myeloablative transplant regimens. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2001;4:701-22.

⁸⁰ Feinstein L, Storb R. Nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Curr Opin Oncol*. 2001;13:95-100.

-
- ⁸¹ Slavin S, Fuks Z, Kaplan HS, Strober S. Transplantation of allogeneic bone marrow without graft-versus-host disease using total lymphoid irradiation. *J Exp Med*. 1978;147:963-72.
- ⁸² Giralt S, Thall PF, Khouri I. Melphalan and purine analog-containing preparative regimens: reduced-intensity conditioning for patients with hematologic malignancies undergoing allogeneic progenitor cell transplantation. *Blood*. 2001;97:631-7.
- ⁸³ Spitzer TR, McAfee S, Sackstein R. Intentional induction of mixed chimerism and achievement of antitumor responses after nonmyeloablative conditioning therapy and HLA-matched donor bone marrow transplantation for refractory hematologic malignancies. *Biology of Blood Marrow Transplantation*. 2000;6:309-20.
- ⁸⁴ Nagler A, Ackerstein A, Kapelushnik J. Donor lymphocyte infusion post-nonmyeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for chronic granulomatous disease. *Bone Marrow Transplant*. 1999;24:339-42.
- ⁸⁵ Horwitz ME, Barrett AJ, Brown MR. Treatment of chronic granulomatous disease with nonmyeloablative conditioning and a T-cell-depleted hematopoietic allograft. *N Engl J Med*. 2001;344:881-8.
- ⁸⁶ Jacobsohn DA, Duerst R, Tse W, Kletzel M. Reduced intensity haemopoietic stem-cell transplantation for treatment of non-malignant disease in children. *Lancet*. 2004;364:156-62.
- ⁸⁷ Iannone R, Castella JF, Fuchs EJ. Results of minimally toxic nonmyeloablative transplantation in patients with sickle cell anemia and beta-thalassemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003;9:519-28.
- ⁸⁸ Del Toro G, Satwani P, Harrison L, Cheung YK, Brigid Bradley M, George D et al. A pilot study of reduced intensity conditioning and allogeneic stem cell transplantation from unrelated cord blood and matched family donors in children and adolescent recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2004; 33: 613–22.

-
- ⁸⁹ Iannone R, Casella JF, Fuchs EJ, Chen AR, Jones RJ, Woolfrey A et al. Results of minimally toxic nonmyeloablative transplantation in patients with sickle cell anemia and beta-thalassemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003; 9: 519–28.
- ⁹⁰ Kletzel M, Jacobsohn D, Tse W, Duerst R. Reduced intensity transplants (RIT) in pediatrics: A review. *Pediatr Transplantation*. 2005;9:63–70.
- ⁹¹ Sackett, DL. Evaluation of health services. En: *Health and preventive medicine*. Last J.M. Appleton-Century Crofts, New York. pp.1880-23.
- ⁹² Stevens A, Abrams K, Brazier R, Fitzpatrick R, Lilford R. *The advanced handbook of methods in evidence-based healthcare*. 2001. Sage, London.
- ⁹³ Guyatt G, Rennie D. *User's guides to the medical literature: a manual for evidence-based clinical practice*. 2002. AMA, Chicago.
- ⁹⁴ Sanz Granda A. *La evaluación farmacoeconómica en la práctica hospitalaria*. 1ª ed. Madrid. Ed Mayo. 2002.
- ⁹⁵ Drummond M, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the evaluation of health care programmes*. 3ª Ed. New York. Oxford University Press. 2005.
- ⁹⁶ White J, Arakelian A, Rho J. Counting the costs of drug-related adverse events. *Pharmacoeconomics*. 1999;15:445-58.
- ⁹⁷ Van Hout B. Discounting cost and effects: a reconsideration. *Health Econ*. 1998;7:581-94.
- ⁹⁸ Neuhauser D, Lewicki A. What do we gain from the sixth stool guaiac? *N Engl J Med*. 1975;293:226-228.
- ⁹⁹ *Guía de Gestión de los Servicios de Farmacia Hospitalaria*. Instituto Nacional de Salud. 1997:29-35.
- ¹⁰⁰ Álvarez Sanz C. Metodología de los estudios de farmacoeconomía. Estandarización de la realización. En: Domínguez-Gil Hurlé A, Soto Álvarez J. *Farmacoeconomía e*

investigación de resultados en la salud: principios y práctica. 3ª Ed. Fundación José Casares Gil. 2002.

¹⁰¹ Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, Kamlet MS, Russell LB. Recommendations of the Panel of Cost-Effectiveness in Health and Medicine. JAMA 1996;276:1253-8.

¹⁰² Waters TM, Bennett CL, Pajean TS, Sobocinski KA; Klein JP, Rowlings PA et al. Economic analyses of bone and blood stem cell transplantation for leucemias and lymphoma: what do we know? Bone Marrow Transplant. 1998;21:641-50.

¹⁰³ Ortega A. Farmacoeconomía. En Gamundi Planas C, coordinador. Farmacia Hospitalaria. 3ª ed. Doyma; 2002.p.599-623.

¹⁰⁴ Schrogie JJ, Nash DB. Relationship between practice guidelines, formulary management and pharmacoeconomic studies. Top Hosp Pharm Manage. 1994;13:38-46.

¹⁰⁵ Welch G, Larson E. Cost-effectiveness of bone marrow transplantation in acute non-lymphocytic leukaemia. New Engl J Med. 1989;32:807-12.

¹⁰⁶ Gottschling S, Meyer S, Cern T, Reinhard H, Lothschuetz D, Nunold H et al. Propofol versus midazolam/ketamine for procedural sedation in pediatric oncology. J Pediatr Hematol Oncol. 2005;27:471-6.

¹⁰⁷ Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. N Engl J Med. 2006;354:183-6.

¹⁰⁸ Champlin R, Khouri I, Shimoni A, Gajewski J, Kornblau S, Molldrem J et al. Harnessing graft-versus-malignancy: non-myeloablative preparative regimens for allogeneic haematopoietic transplantation, an evolving strategy for adoptive immunotherapy. Br J Haematol. 2000;111:18-29.

¹⁰⁹ Baron F, Storb R, Little MT. Hematopoietic cell transplantation: five decades of progress. Archives of medical research. 2003;34:528-44.

-
- ¹¹⁰ Anasetti C Unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. In: Atkinson K, Champlin R, Ritz J et al (eds) Clinical bone marrow and blood stem cell transplantation. Cambridge University press, Cambridge; 2004:1029–56.
- ¹¹¹ Ferrá C, Rodríguez-Luaces M, Gallardo D, Encuentra M, Martín-Henao GA, Peris J, Ancín I et al. Individually adjusted prophylactic donor lymphocyte infusions alter CD34-selected allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2001;28:963-8.
- ¹¹² Weaver C, Hazelton B, Birch R. An analysis of engraftment kinetics as a function of the CD34 content of peripheral blood progenitor cell collections in 692 patients after the administration of myeloablative chemotherapy. Blood. 1995, 86, 3961-9.
- ¹¹³ Pecora A, Preti R, Gleim G, Jennis A, Zahos K, Cantwell S et al. CD34+CD33-cells influence days to engraftment and transfusion requirements in autologous blood stem-cell recipients. J Clin Oncol. 1998, 16, 2093-104.
- ¹¹⁴ Faucher C, Le Corroller A, Chabannon C, Viens P, Stoppa AM, Bouabdallah R et al. Autologous transplantation of blood stem cells mobilized with filgrastim alone in 93 patients with malignancies: the number of CD34+ cells reinfused is the only factor predicting both granulocyte and platelet recovery. J Hematother. 1996; 5: 663-70.
- ¹¹⁵ Diaz M, Alegre A, Villa M, Granda A, de la Vega A, Ramirez M et al. Pediatric experience with autologous peripheral blood progenitor cell transplantation influence of CD34+ cell dose in engraftment kinetics. Bone Marrow Transplant. 1996; 18: 699-703.
- ¹¹⁶ Atkinson K, Biggs J, Cooley M, Farrelly H, O'Flaherty E, Raphael H et al. A comparative study of T-cell depleted and non-depleted marrow transplantation for hematological malignancy. Aust N Z J Med. 1987;17:16-23.
- ¹¹⁷ Nakamura R, Battiwalla M, Solomon S, Follmann D, Chakrabarti S, Cortez K et al. Persisting posttransplantation cytomegalovirus antigenemia correlates with poor lymphocyte proliferation to cytomegalovirus antigen and predicts for increased late relapse and treatment failure. Biol Blood Marrow Transplant. 2004;10:49-57.

-
- ¹¹⁸ Marmont AM, Horowitz MM, Gale RP, Sobocinski K, Ash RC, van bekkin DW et al. T cell depletion of HLA-identical transplants in leukemia. *Blood*. 1991; 78: 2120–30.
- ¹¹⁹ Urbano-Ispizua A, Rozman C, Pimentel P, Rovira M, Martínez C, Fernández- Avilés et al. The number of donor CD3 cells is the most important factor for graft failure after allogeneic transplantation of CD34(+) selected cells from peripheral blood from HLA-identical siblings. *Blood*. 2001; 97: 383–7.
- ¹²⁰ Passweg JR, Meyer-Monard S, Gregor M, Favre G, Heim D, Ebnoether M et al. High stem cell dose will not compensate for T cell depletion in allogeneic non-myeloablative stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30:267-71.
- ¹²¹ Baron F, Frere P, Baudoux E, Schaaf-Lafontaine N, Fillet G, Beguin Y. Low incidence of acute graft-versus-host disease after non-myeloablative stem cell transplantation with CD8-depleted peripheral blood stem cells: an update. *Haematologica*. 2003;88:835-7.
- ¹²² Horn B, Baxter-Lowe LA, Englert L, McMillan A, Quinn M, Desantes K et al. Reduced intensity conditioning using intravenous busulfan, fludarabine and rabbit ATG for children with nonmalignant disorders and CML. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37:263-9.
- ¹²³ Seidel MG, Fritsch G, Matthes-Martin S, Lawitschka A, Lion T, Pötschger U et al. In vitro and in vivo T-cell depletion with myeloablative or reduced-intensity conditioning in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2005;90:1045-414.
- ¹²⁴ Aversa F, Tabilio A, Velardi A, Cunningham I, Terenzi A, Falzetti F et al. Treatment of high-risk acute leukaemia with T cell depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *N Engl J Med*. 1998;339:1186-93.
- ¹²⁵ Diaz MA, Gonzalez-Vicent M, Gonzalez ME, Verdeguer A, Martinez A, Perez-Hurtado M et al. Long-term outcome of allogeneic PBSC transplantation in pediatric patients with hematological malignancies: a report of the Spanish Working Party for Blood and Marrow Transplantation in Children (GETMON) and the Spanish Group for

Allogeneic Peripheral Blood Transplantation (GETH). Bone Marrow Transplant. 2005;36:781-5.

¹²⁶ Gluckman E, Rocha V. Cord blood transplantation for children with acute leukaemia: a Eurocord registry analysis. Blood Cells Mol Dis. 2004;33:271-3.

¹²⁷ Michel G, Rocha V, Chevret S, Arcese W, Chan KW, Filipovich A et al. Eurocord Group. Unrelates cord blood transplantation for childhood acute myeloid leukaemia: a Eurocord Group analysis. Blood. 2003;15:4249-97.

¹²⁸ Lang P, Handgretinger R, Niethammer D, Schlegel PG, Schumm M, Greil J et al. Transplantation of highly purified CD34+ progenitor cells from unrelated donors in pediatric leukaemia. Blood. 2003;101:1630-6

¹²⁹ Satwani P, Morris E, Bradley B, Bhatia M, van de Ven C, Cairo MS. Reduced intensity and non-myeloablative allogeneic ítem cell transplantation in children and adolescents with malignant and non –malignant diseases. Pediatr Blood Cancer. 2007; Aug 1; [Epub ahead of print].

¹³⁰ Bacigalupo A. Second EBMT Workshop on reduced intensity allogeneic hemopoietic stem cell transplants(RI-HSCT): Bone Marrow Transplant. 2002;29:191-5.

¹³¹ Lang P, Greil J, Bader P, Handgretinger R, Klingebiel T, Schumm M et al. Long-term outcome after haploidentical stem cell transplantation in children. Blood Cells, Molecules, and Diseases 2004;33: 281– 7.

¹³² Marks DI, Khattry N, Cummins M, Goulden N, Grenn A, Harvey J et al. Haploidentical stem cell transplantation for children with acute leulaemia. Br J Haematol. 2006;134:196-201.

¹³³ Aversa F, Terenzi A, Tabilio A, Falzetti F, Carotti A, Ballanti S et al. Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse. J Clin Oncol. 2005;23:3447-54.

-
- ¹³⁴ Veys P, Amrolia P, Rao K. The role of haploidentical stem cell transplantation in the management of children with haematological disorders. *Br J Haematol*. 2003;123:193-206.
- ¹³⁵ Kline RM, Meiman S, Tarantino MD, Herzig RH, Bertolone SJ. A detailed análisis of charges for hematopoietic ítem cell transplantation at a children's hospital. *Bone Marrow Transplant*. 1998;21:195-203.
- ¹³⁶ Cuervas Mons M. Estudio económico del trasplante de progenitores hematopoyéticos procedentes de sangre de cordón umbilical en pacientes pediátrico. [tesis doctoral] Madrid. Universidad Autónoma de Madrid. 2007.
- ¹³⁷ Madero L, González-Vicent M, Ramírez M, Quintero V, Benito A, Día MA. Clinical and economic comparison of allogeneic peripheral blood progenitor cell and bine marrow transplantation for acute lymphoblastic leukaemia in children. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26:269-73.
- ¹³⁸ Sánchez Blanco JJ, Lozano ML, de Arriba F, Vallejo C, Vicente V, Moraleda JM. Trasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica en España: análisis de coste. *Med Clin (Barc)*.2004;123:401-5.
- ¹³⁹ Svahn BM, Alvin O, Ringdén O, Gardulf A, Remberger M. Cost of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation*. 2006;82:147-53.
- ¹⁴⁰ Gratwohl A, Baldomero H, Schwendener A, Gratwohl M, Urbano-Ispizua A, Frauendorfer K. Hematopoietic stem cell transplants for chronic myeloid leukemia in Europe impact of cost considerations. *Leukemia*. 2007;21:383-6.
- ¹⁴¹ Lee SJ, Zahrieh D, Alyea EP, Weller E, Ho VT, Antin JH et al. Comparison of T-cell-depleted and non-T-cell-depleted unrelated donor transplantation for hematologic disease: clinical outcomes, quality of life, and costs. *Blood*. 2002;100:2697-702.
- ¹⁴² Lissovoy G, Hurd D, Carter S, Beatty M, Hensley-Downey JH, Kernan N. Economic analysis of unrelated bone marrow transplantation: results from the randomized clinical trial of T-cell depletion vs unmanipulated grafts for the prevention of graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36:539-46.

-
- ¹⁴³ Van Agthoven M, Groot MT, Verdonck LF, Löwenberg B, Schattenberg AV, Oudshoorn M et al. Cost analysis of HLA-identical sibling and voluntary unrelated allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation in adults with acute myelocytic leukaemia or acute lymphoblastic leukaemia. *Bone Marrow Transplant.* 2002;30:243-51.
- ¹⁴⁴ González-Vicent M, Madero L, Chamorro L, Madero R, Díaz R. Comparative cost análisis of autologous peripheral blood progenitor cell and bone marrow transplantation in pediatric patients with malignancies. *Haematologica.* 2001;86:1087-94.
- ¹⁴⁵ Cantú-Rodríguez OG, Jaime-Pérez JC, Gutiérrez-Aguirre CH, González-Llano O, Mancías-Guerra C, Tarín-Arzaga LC et al. Outpatient allografting using non-myeloablative conditioning: the Mexican experience. *Bone Marrow Transplant.* 2007 Jul;40:119-23.
- ¹⁴⁶ Slattery JT, Sanders JE, Buckner CD, Schaffer RL, Lambert KW, Langer FP et al. Graft-rejection and toxicity following bone marrow transplantation in relation to busulfan pharmacokinetics. *Bone Marrow Transplant.* 1995 Jul;16:31-42
- ¹⁴⁷ Dean R, Pohlman B, Sweetenham JW, Sobecks R, Kalaycio M, Andresen S et al. The use of intravenous compared with oral busulfan in high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation (ASCT) for lymphoma is associated with improved relapse-free survival. *Blood.* 2006;108.
- ¹⁴⁸ Barr RD, Furlong W, Horsman JR, Feeny D, Torrance GW, Weitzman S. The monetary costs of childhood cancer to the families of patients. *Int. J. Oncol.* 1996;8: 933-40.
- ¹⁴⁹ Bennett CL, George SI, LeSage S, Gulati SC, Armitage JO, Gorin NC. Economic analyses of clinical trials in cancer: are they helpful to policy makers? *Stem Cells.* 1994 Jul;12:424-9.
- ¹⁵⁰ Svahn BM, Ringdén O, Remberger M. Treatment Costs and Survival in Patients with Grades III-IV Acute Graft-Versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation During Three Decades. *Transplantation.* 2006;81:1600-3.